

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年 9 月 1 日 (01.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/080334 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 209/34, 235/26, 263/58, 277/68, 401/02, 403/02, 405/02, 413/02, 417/02, 471/06, 487/06, 498/06, A61K 31/40, 31/4184, 31/423, 31/428, 31/4745, 31/536, 31/551, A61P 25/22, 25/24

式会社内 Osaka (JP). 藤林 奈保 (FUJIBAYASHI, Nao) [JP/JP]; 〒5418510 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003095

(74) 代理人: 五十部 穂 (ISOBE, Yutaka); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 18 日 (18.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-045979 2004 年 2 月 23 日 (23.02.2004) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418510 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

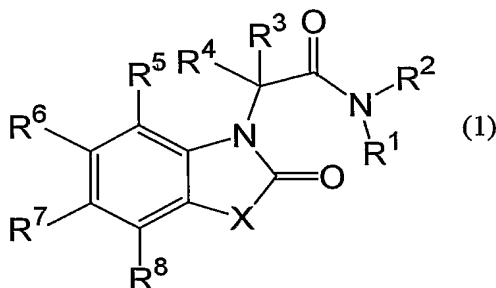
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高堂 透 (KODO, Toru) [JP/JP]; 〒5418510 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 深谷 孝幸 (FUKAYA, Takayuki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 小山 功二 (KOYAMA, Koji) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 増本 秀治 (MASUMOTO, Shuji) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 新規ヘテロ環化合物

(57) Abstract: Disclosed is a drug having a high affinity for benzodiazepine  $\omega_3$  receptors which contains, for example, a compound represented by the formula (1) below as an active constituent and has curative and preventive effects on anxiety and depression. (1) [In the formula,  $R^1$  and  $R^2$  independently represent a hydrogen atom, an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted aryl group or the like;  $R^3$  and  $R^4$  independently represent a hydrogen atom, an optionally substituted alkyl group or the like;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  and  $R^8$  independently represent a hydrogen atom, an optionally substituted alkyl group, an optionally substituted aryl group or the like; and X represents an oxygen atom, a sulfur atom,  $NR^{10}$  or the like (wherein  $R^{10}$  represents a hydrogen atom, an optionally substituted alkyl group or the like).]

[続葉有]

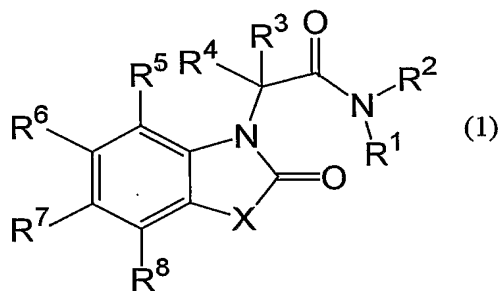
WO 2005/080334 A1



(57) 要約:

例えば

式 (1) :



[式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基などを表す。

$R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基などを表す。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基などを表す。

Xは、酸素原子、硫黄原子、 $NR^{10}$ などを表す。

(式中、 $R^{10}$  は、水素原子、置換されてもよいアルキル基などを表す。)]

で表される化合物等を有効成分として含有する、不安及びうつ病の治療作用及び予防効果を示す、ベンゾジアゼピン $\omega_3$ 受容体に高い親和性を有する薬物を提供する

## 明細書

## 新規ヘテロ環化合物

## 技術分野

- 5      本発明は、ベンゾジアゼピン $\omega_3$ 受容体に選択的に作用する新規なヘテロ環化合物からなる医薬品に関する。

## 背景技術

- 従来、抗不安薬は、ベンゾジアゼピン系薬剤と、セロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニ  
10      ストや選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）に代表されるセロトニン系薬剤  
に大別される。ベンゾジアゼピン系薬剤は、即効性があり強い抗不安作用を有する  
反面、薬物依存形成、過度の鎮静および認知障害などの副作用を示す場合があるこ  
とが問題となっている。また、不安障害は高い確率でうつ病を併発することが知ら  
れているが、ベンゾジアゼピン系薬剤は一般にはうつ病に対して治療効果を発揮し  
15      にくいため、そのような場合の治療効果には限界がある。一方、セロトニン系抗不  
安薬は、その薬効発現までの服薬期間が長いこと、SSRIにおける性機能障害等の特  
有の副作用、治療初期の不安増強および治療抵抗性等の問題が存在する。従って、  
副作用が少なく、かつうつ病にも薬効を有する新しい抗不安薬の創製が望まれてい  
る。

- 20      ベンゾジアゼピン受容体には、GABA<sub>A</sub>受容体複合体上の中枢型ベンゾジアゼピン  
受容体2種（ベンゾジアゼピン $\omega_1$ およびベンゾジアゼピン $\omega_2$ 受容体）とミトコン  
ドリア外膜上の末梢型ベンゾジアゼピン受容体（ベンゾジアゼピン $\omega_3$ 受容体）の3  
つのサブタイプが存在する。ベンゾジアゼピン $\omega_3$ 受容体アゴニストは脳内でのニ  
ューロステロイド産生を介して間接的にGABA<sub>A</sub>受容体機能を調節することで抗不安  
25      作用を発現することが報告されている。さらにベンゾジアゼピン $\omega_3$ 受容体アゴニ  
ストは、ベンゾジアゼピン系薬剤の持つ副作用を示さないことが報告されており、

抗うつ作用をも併せ持つことが知られている。したがって、ベンゾジアゼピン $\omega_3$ 受容体アゴニストは、副作用が少なく、かつ不安障害・うつ病をはじめとする精神疾患に対して幅広い作用スペクトルを持つ治療薬となりうることを期待される。

一方、上記の抗不安・抗うつ薬としての可能性に加え、ベンゾジアゼピン $\omega_3$ 受容体アゴニストが、睡眠障害、けいれん、てんかん、認知機能障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、統合失調症、ニューロパチー、多発性硬化症、脳梗塞、癌、または、高血圧、心筋梗塞などの循環器系疾患、さらには、リウマチ性関節炎などの免疫系疾患等に有用である可能性も指摘されている。

特許文献1および特許文献2には不安関連疾患、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患の治療薬として、特許文献3には痴呆症治療薬として2-アリール-8-オキシヒドロプリン誘導体が開示されている。特許文献4には不安関連疾患、免疫疾患の治療薬として2-フェニル-4-ピリミジニルアミノ部分または2-フェニル-4-ピリミジニルオキシ部分を有する酢酸アミド誘導体が開示されている。

また特許文献5では心臓血管疾患、アレルギーおよび感染症状の予防薬もしくは治療薬、または不安症状の治療薬として4-アミノ-3-カルボキシキノリン類およびナフチリジン類が開示されている。

さらに特許文献6ではニューロペプチドYレセプター拮抗剤としてベンゾチアゾリン誘導体が開示されている。

特許文献1：国際公開第99/28320号パンフレット

20 特許文献2：特開2001-48882号公報

特許文献3：国際公開第02/10167号パンフレット

特許文献4：国際公開第96/32383号パンフレット

特許文献5：特開平2-32058号公報

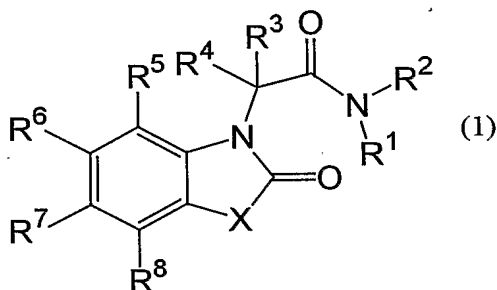
特許文献6：特開2001-139574号公報

本発明の課題は、従来のベンゾジアゼピン類では必ずしも満足できる治療効果が得られていない症状（強迫性障害、パニック障害）に対し有効で、かつベンゾジアゼピン類で認められる過度の鎮静あるいは精神依存性などの副作用を示さない不安及びその関連疾患、うつ病、認知機能障害、けいれんなどの中枢性疾患の治療作用及び予防効果を示す、ベンゾジアゼピン $\omega_3$ 受容体に高い親和性を有する薬物を提供することにある。

本発明者らは鋭意検討した結果、以下に示す化合物がベンゾジアゼピン $\omega_3$ 受容体に対して、選択的かつ高い結合親和性を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

10 すなわち、本発明は、

[1] 式(1):



〔式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、もしくは置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すか、または  $R^1$  および  $R^2$  は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表す。

20  $R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいア

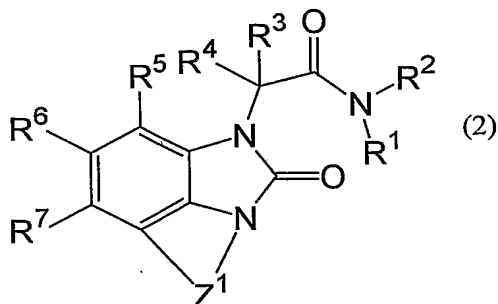
ルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または—E—Aで表される基（式中、Eは、単結合、酸素原子、硫黄原子、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—NR<sup>9</sup>—または—CO—を表し、Aは、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基を表し、R<sup>9</sup>は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）を表す。

Xは、酸素原子、硫黄原子、NR<sup>10</sup>、またはCR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>を表す。

（式中、R<sup>10</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアルカノイル基、または置換されてもよいアルコキシカルボニル基を表す。

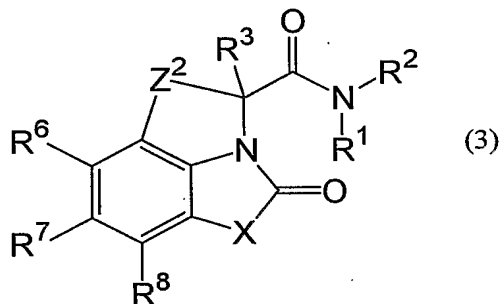
R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子、シアノ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、または置換されてもよいカルバモイル基を表すか、またはR<sup>11</sup>とR<sup>12</sup>は、一緒になって、オキソまたは=NOHを表す。）

また、(i) Xが $\text{NR}^{10}$  のとき、 $\text{R}^8$  と $\text{R}^{10}$  が一緒になって、式(1)は式(2) :



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、および $\text{R}^7$ は前記と同義であり、  
 5  $\text{Z}^1$ は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-\text{NR}^{13}-$  (式中、 $\text{R}^{13}$ は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。)に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。)を表してもよい。

(ii)  $\text{R}^4$  と $\text{R}^5$  が一緒になって、式(1)は式(3) :



10 (式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、および $\text{X}$ は前記と同義であり、 $\text{Z}^2$ は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-\text{NR}^{13}-$  (式中、 $\text{R}^{13}$ は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。)に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。)を表してもよい。  
 15

ただし、

(1) Xが酸素原子または硫黄原子であり、次の(a)または(b)である時は、  
 $\text{R}^1$  および $\text{R}^2$  は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、置換されても

よい飽和ヘテロ環基を表すことはない。

(a)  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  が全て水素原子である。

(b)  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子であり、残りが水素原子である。

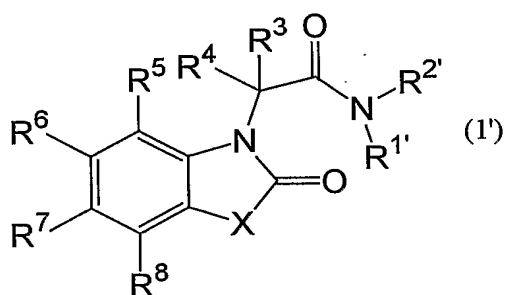
- 5 (2) Xが $CR^{11}R^{12}$ であり、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  がそれぞれ独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基であり、次の(a)または(b)である時は、 $R^1$  および  $R^2$  は、水素原子もしくは置換されてもよいアルキル基、または $R^1$  および  $R^2$  は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すことはない。

(a)  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  が全て水素原子である。

(b)  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基またはニトロであり、残りが水素原子である。  
。]

- 15 で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を含有する、抗不安または抗うつ剤、

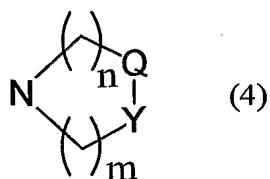
[2] 式(1')



- [式中、 $R^{1'}$  および  $R^{2'}$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、もしくは置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すか、または  $R^{1'}$
- 20



および $R^{2'}$ は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式(4)：



(式中、 $n$ は0または1を表し、 $m$ は1、2または3を表す。 $Y$ は単結合、酸素原子または硫黄原子を表す。 $Q$ はメチレン、エチレンまたは置換されてもよい $o$ -フェニレン基を表す。)を表す。

$R^3$  および $R^4$  は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および $R^8$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または $-E-A$ で表される基(式中、 $E$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^9-$ または $-CO-$ を表し、 $A$ は、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し、 $R^9$ は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。)を表す。

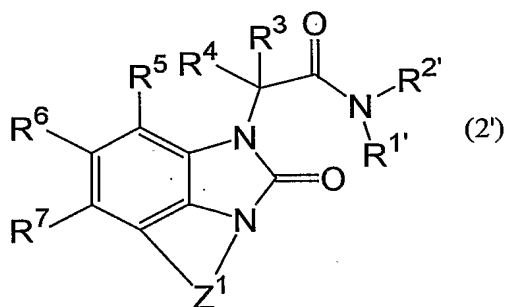
$X$ は、酸素原子、硫黄原子、 $NR^{10}$ 、または $CR^{11}R^{12}$ を表す。

(式中、 $R^{10}$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基

、置換されてもよいアルカノイル基、または置換されてもよいアルコキシカルボニル基を表す。

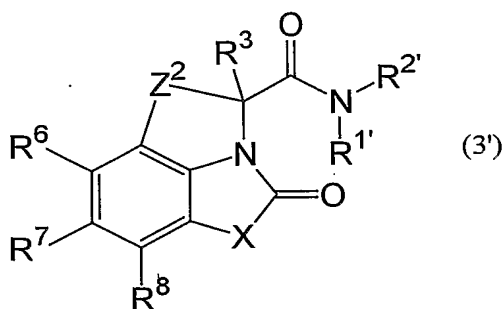
- 5  $R^{1\ 1}$  および  $R^{1\ 2}$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子、シアノ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、または置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または  $R^{1\ 1}$  と  $R^{1\ 2}$  は、一緒になって、オキソまたは  $=NOH$  を表す。)

また、(i)  $X$  が  $NR^{1\ 0}$  のとき、 $R^8$  と  $R^{1\ 0}$  が一緒になって、式 (1') は式 (2') :



- 15 (式中、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  は前記と同義であり、 $Z^1$  は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または  $-NR^{1\ 3}-$  (式中、 $R^{1\ 3}$  は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。) に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。) を表してもよい。

- 20 (ii)  $R^4$  と  $R^5$  が一緒になって、式 (1') は式 (3') :



(式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、およびXは前記と同義であり  
 $Z^2$ は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1  
 つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{1'}$  (式中、 $R^{1'}$ は、水素原子または置  
 換されてもよいアルキル基を表す。)に置き換えることができる。また、該アルキ  
 レン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。)を表してもよい。

ただし、前記(i)または(ii)ではない場合においては、

(1)  $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は同時に水素原子を表すことはない。

(2)  $R^{1'}$ または $R^{2'}$ は飽和ヘテロ環基を表すことはない。

(3)  $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式(4)を表す時、Qは置換されてもよいo-フェニレン基を表す。

(4)  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ は、同時に水素原子を表すことはない。

(5)  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、または置換されてもよいアルキル基であるとき、残りは水素原子ではない。

(6) Xが硫黄原子を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、ニトロ、アルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基、アルコキシ基、または置換されてもよいアミノ基であるとき、残りは水素原子ではない。

(7) Xが酸素原子を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、アルコキシ基、または置換されてもよいアリールカルボニル基であり、残りが水素原子である時、 $R^{1'}$ または $R^{2'}$ は水素原子ではな

い。

(8) Xが酸素原子を表し、 $R^7$  がニトロであり、 $R^5$ 、 $R^6$  および $R^8$  が水素原子である時、 $R^{1'}$  および $R^{2'}$  は同時にアルキル基を表すことはない。

(9) Xが $NR^{10}$  を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、ハロゲン原子、またはシアノであるとき、残りは水素原子ではない。

(10) Xが $CR^{11}R^{12}$  を表す時、 $R^{11}$  および $R^{12}$  は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表すか、または $R^{11}$  と $R^{12}$  は、一緒になって、オキソまたは $=NOH$ を表し、 $R^{1'}$  または $R^{2'}$  は水素原子ではない。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[3] [2]における式(1')が、式(2')または式(3')で表す化合物ではない場合において、さらに、

(11)  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいピリミジルアミノ基または置換されてもよいチアゾリルであるとき、残りは水素原子ではない。

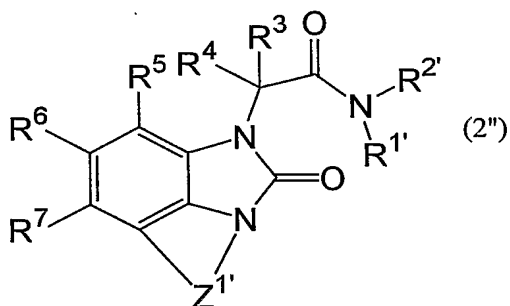
(12) Xが硫黄原子を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、または置換されてもよいアミノ基であるとき、残りは水素原子ではない。

(13) Xが酸素原子を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されてもよいアルコキシ基、または置換されてもよいアリアルカルボニル基であり、残りが水素原子である時、 $R^{1'}$  または $R^{2'}$  は水素原子ではない。

(14) Xが $\text{NR}^{10}$ を表し、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  および $\text{R}^8$ のうち、1～2個がそれぞれ独立して、置換されてもよいヘテロアリール基であり、残りが水素原子である時、 $\text{R}^{1'}$ または $\text{R}^{2'}$ は水素原子ではない。

[2]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[4] Xが $\text{NR}^{10}$ であり、 $\text{R}^8$ と $\text{R}^{10}$ が一緒になって、式(2'')



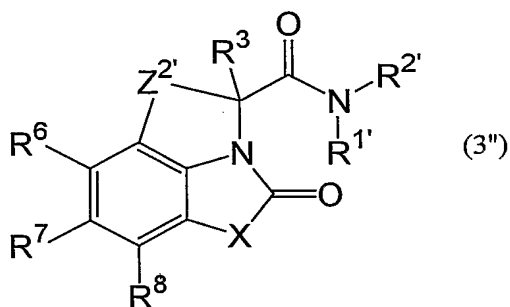
[式中、 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  および $\text{R}^7$ は、[2]における意義と同義である。 $\text{Z}^{1'}$ は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-\text{NR}^{13}-$  (式中、 $\text{R}^{13}$ は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。)に置き換えることができる。]

で表される、[2]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[5]  $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  および $\text{R}^7$ のうち、少なくとも1つが $-\text{E}-\text{A}$  (式中、EおよびAは、[2]における意義と同義である。)で表される基である、[4]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[6]  $\text{Z}^{1'}$ が置換されてもよいトリメチレンまたはテトラメチレン (該トリメチレンおよびテトラメチレンの炭素原子のうち1つは酸素原子で置き換えることができる。)である、[4]または[5]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[7]  $\text{R}^4$ と $\text{R}^5$ が一緒になって、式(3'')



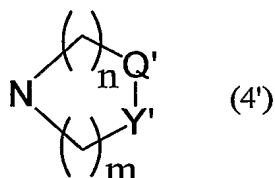
[式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $X$  は、[2] における意義と同義である。 $Z^{2'}$  は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち 1 つは酸素原子に置き換えることができる。]

- 5 で表される、[2] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[8]  $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち、少なくとも 1 つが  $-E-A$  (式中、 $E$  および  $A$  は、[2] における意義と同義である。) で表される基である、[7] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

- 10 [9]  $Z^{2'}$  が置換されてもよいエチレンである、[7] または [8] に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[10]  $R^{1'}$  が、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表し、 $R^{2'}$  が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表すか、または  $R^{1'}$  および  $R^{2'}$  は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式 (4') :



(式中、 $n$  は 0 または 1 を表し、 $m$  は 1、2 または 3 を表す。 $Y'$  は単結合または酸素原子を表す。 $Q'$  は置換されてもよい  $o$ -フェニレン基を表す。) を表し；

- 20  $R^3$  および  $R^4$  が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、または置換されて

もよいアルキル基を表し；

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち少なくとも 1 つは、 $-E-A$  で表される基（式中、 $E$  および  $A$  は、[2] における意義と同義である。）である、[2] または [3] に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[11]  $X$  が、酸素原子または硫黄原子である、[10] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[12]  $X$  が  $NR^{10}$  であり、 $R^{10}$  が水素原子または置換されてもよいアルキル基である、[10] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[13]  $X$  が  $CR^{11}R^{12}$  であり、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基である、[10] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[14]  $R^{1'}$  および  $R^{2'}$  が、水素原子、または置換されてもよいアルキル基を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、各々独立して、水酸基、ニトロ、シアノ、アルコキシ基、シクロアルキル基、置換されてもよいアミノ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、または置換されてもよいヘテロアリール基で置換されたアルキル基；置換されてもよいシクロアルキル基；置換されてもよいアルケニル基；置換されてもよいアルキニル基；水酸基；置換アミノ基；置換アルコキシ基；置換されてもよいアルカノイル基；置換されてもよいアルコキシカルボニル基；置換されてもよいアリールオキシカルボニル基；置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基；カルボキシ基；置換されてもよいカルバモイル基；アリール基で置換されたスルファモイル基；置換されてもよいウレイド基；置換されてもよいアルキルチオ基；置換されてもよいアルキルスルフィニル基；置換されてもよい

アルキルスルホニル基；または $-E-A'$ で表される基（式中、Eは、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^9-$ または $-CO-$ を表し、 $A'$ は、水酸基またはアミノ基で置換されたアルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アミノ基（該アミノ基は、1つまたは2つのアルキル基、アルカノイル基、またはアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）、カルバモイル基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基で置換されたフェニル基；置換されてもよいナフチル基；または置換されてもよいヘテロアリール基を表す。 $R^9$ は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）で表される、[2]または[3]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

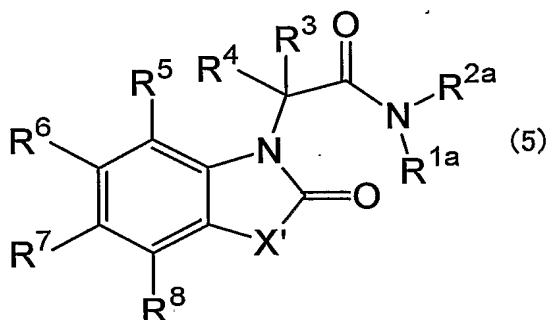
[15]  $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ のうち、少なくともどちらか一方が アリール基（該アリール基は、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、またはアルカノイル基で置換されてもよい）であり、かつXが硫黄原子を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ は、各々独立して、置換アルキル基（置換基としては、水酸基、ニトロ、シアノ、アルコキシ基、シクロアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基から選ばれる）；置換されてもよいシクロアルキル基；置換されてもよいアルケニル基；置換されてもよいアルキニル基；ハロゲン原子；シアノ；ニトロ；水酸基；置換されてもよいアミノ基；置換アルコキシ基；置換されてもよいアルカノイル基；置換されてもよいアルコキシカルボニル基；置換されてもよいアリールオキシカルボニル基；置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基；カルボキシ基；置換されてもよいカルバモイル基；置換されてもよいスルファモイル基；置換されてもよいウレイド基；置換されてもよいアルキルチオ基；置換されてもよいアルキルスルフィニル基；置換されてもよいアルキルスルホニル基；また



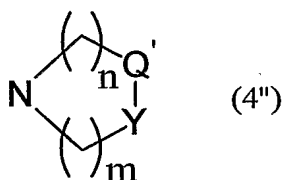
は—E—Aで表される基（式中、Eは、単結合、酸素原子、硫黄原子、—SO—、  
—SO<sub>2</sub>—、—NR<sup>9</sup>—または—CO—を表し、Aは、置換されてもよいアリール  
基または置換されてもよいヘテロアリール基を表す。R<sup>9</sup>は水素原子または置換さ  
れてもよいアルキル基を表す。）で表される、[2]または[3]に記載の化合物  
5 もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[16] R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>のうち、少なくともどちらか一方が アリール基（該アリール  
基は、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、またはアルカノイル基で置換され  
てもよい）であり、Xが酸素原子、NR<sup>10</sup>、またはCR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>である、[2]  
[3]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上  
10 許容される塩、

[17] 式(5)



[式中、R<sup>1a</sup>は置換されてもよいアルキル基または置換されてもよいシクロアル  
キル基を表し、R<sup>2a</sup>は置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘ  
テロアリール基を表すか、またはR<sup>1a</sup>およびR<sup>2a</sup>は一緒になって、それらが結  
15 合する窒素原子と共に、式(4'') :



(式中、n、m、およびYは、[2]における意義と同義である。Q'は置換され  
てもよいo-フェニレン基を表す。)を表す。

20 R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい

アルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

- $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または  $-E-A$  で表される基を表す。

- (式中、 $E$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^9-$  または  $-CO-$  を表し、 $A$  は、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し、 $R^9$  は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。)

ただし、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、同時に水素原子を表すことはない。

$X'$  は、酸素原子、硫黄原子、 $NR^{10}$ 、または  $CR^{11a}R^{12a}$  を表す。

(式中、 $R^{10}$  は、[2]における意義と同義である。

- $R^{11a}$  および  $R^{12a}$  は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表すか、または  $R^{11a}$  と  $R^{12a}$  は、一緒になって、オキソまたは  $=NOH$  を表す。)

ただし、

- (1)  $X$  が硫黄原子または  $NR^{10}$  である時、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、アルキル基、トリハロメチル基、

または置換されてもよいアルコキシ基であるとき、残りは水素原子ではない。

(2) Xが酸素原子である時、 $R^7$  がハロゲン原子ではない。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩

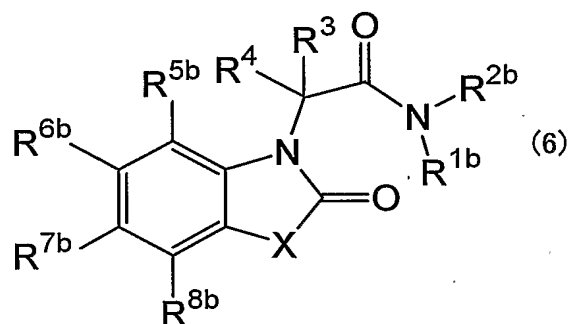
- 5 [18]  $R^{1a}$  は置換されてもよいアルキル基または置換されてもよいシクロアルキル基を表し、 $R^{2a}$  は置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および $R^8$  のうち、少なくとも1つが—E—A（式中、EおよびAは、[2]における意義と同義である。）で表される基である、[17]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[18-2]  $R^6$  が—E—A（式中、EおよびAは、[2]における意義と同義である。）で表される基である、[17]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

- 15 [19] Eが、単結合を表す、[18] および [18-2] に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[20]  $R^{1a}$  は置換されてもよいアルキル基を表し、 $R^{2a}$  は置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し、 $R^6$  および/又は $R^8$  が、ハロゲン原子である、[17]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

- 20 [21] 式(6)



[式中、 $R^{1b}$  および $R^{2b}$  は、各々独立して、置換アルキル基、置換されてもよ

いアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

$R^3$  および  $R^4$  は、[2] における意義と同義である。

$R^{5b}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$  および  $R^{8b}$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または  $-E-A^b$  で表される基（式中、Eは、[2] における意義と同義であり、 $A^b$  は、置換フェニル基（置換基としては、ハロゲン原子、水酸基もしくは置換されてもよいアミノ基で置換されたアルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アミノ基（該アミノ基は、例えば、1つまたは2つのアルキル基、アルカノイル基、またはアルコキシカルボニル基などで置換されていてもよい。））、カルバモイル基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基から選ばれる）；置換されてもよいナフチル基；あるいは置換されてもよいヘテロアリール基を表す。）であり、 $R^{5b}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$  および  $R^{8b}$  のうち、少なくとも1つが  $-E-A^b$  で表される基を表す。

Xは、酸素原子、硫黄原子、 $NR^{10}$ 、または  $CR^{11b}R^{12b}$  を表す。

（式中、 $R^{10}$  は、[2] における意義と同義である。

$R^{11b}$  および  $R^{12b}$  は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表すか、または  $R^{11b}$  と  $R^{12b}$

<sup>2 b</sup> は、一緒になって、オキシまたは=NOHを表す。) ]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩

[ 2 1 - 2 ] R<sup>6 b</sup> が -E-A<sup>b</sup> (式中、EおよびA<sup>b</sup> は、[ 2 1 ] における意義と同義である。) で表される基である、[ 2 1 ] に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[ 2 2 ] [ 2 ] ~ [ 2 1 - 2 ] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬、および

[ 2 3 ] [ 2 ] ~ [ 2 1 - 2 ] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する、抗不安または抗うつ剤に関する。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明をさらに具体的に説明する。

- 15 本発明における各々の基の説明は、特に指示した場合を除き、その基が他の基の一部分である場合にも該当する。

なお、本明細書における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1 または複数である。

- 20 「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などが挙げられる。

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> における好ましいハロゲン原子としては、例えばフッ素原子が挙げられる。

- 25 「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシルなどの炭素原子数1から10の直鎖状また

は分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。好ましいアルキル基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

「アルケニル基」としては、例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニルまたは  
5 1-メチル-1-ブテニルなどのような少なくとも 1 つの二重結合を有する炭素原子数 2 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基が挙げられる。好ましいアルケニル基としては炭素原子数 3 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基が挙げられる。

「アルキニル基」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル  
10 、1-メチル-2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニルまたは 1-メチル-2-ブチニルなどのような少なくとも 1 つの三重結合を有する炭素原子数 2 から 6 の直鎖状または分枝鎖状アルキニル基が挙げられる。好ましいアルキニル基としては炭素原子数 3 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基が挙げられる。

15 「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、またはシクロオクテニルなどのような炭素原子数 3 から 8 の飽和または不飽和のシクロアルキル基が挙げられる。好ましいシクロアルキル基としては炭素原子数 3 から 6 の飽和または不飽  
20 和のシクロアルキル基が挙げられる。

「アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペン  
トキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、ノニルオキシ、またはデシルオキシ  
25 などの炭素原子数 1 から 10 の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。好ましいアルコキシ基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。

「アルカノイル基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、またはデカノイルなどの炭素原子数 1 から 10 の直鎖状または分枝鎖状のアルカノイル基が挙げられる。好ましいアルカノイル基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルカノイル基が挙げられる。

「アルカノイルオキシ基」としては、例えば、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ノナノイルオキシ、またはデカノイルオキシなどの炭素原子数 1 から 10 の直鎖状または分枝鎖状のアルカノイルオキシ基が挙げられる。好ましいアルカノイルオキシ基としては、炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルカノイル基を有するアルカノイルオキシ基が挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキソキシカルボニル、ヘプトキシカルボニル、オクトキシカルボニル、ノニルオキシカルボニル、またはデシルオキシカルボニルなどの炭素原子数 2 から 11 の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシカルボニル基が挙げられる。好ましいアルコキシカルボニル基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基が挙げられる。

「アルキルチオ基」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、イソプロピルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、またはデシルチオなどの炭素原子数 1 から 10 のアルキルチオ基が挙げら

れる。好ましいアルキルチオ基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を有するアルキルチオ基が挙げられる。

「アルキルスルフィニル基」としては、例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、*sec*-ブチルスルフィニル、*tert*-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、ヘプチルスルフィニル、オクチルスルフィニル、ノニルスルフィニル、またはデシルスルフィニルなどの炭素原子数 1 から 10 のアルキルスルフィニル基が挙げられる。好ましいアルキルスルフィニル基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を有するアルキルスルフィニル基が挙げられる。

「アルキルスルホニル基」としては、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソプロピルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニル、オクチルスルホニル、ノニルスルホニル、またはデシルスルホニルなどの炭素原子数 1 から 10 のアルキルスルホニル基が挙げられる。好ましいアルキルスルホニル基としては炭素原子数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を有するアルキルスルホニル基が挙げられる。

「トリハロメチル基」としては、例えばトリフルオロメチル、トリクロロメチルまたはトリブロモメチル基などが挙げられる。

「置換アルキル基」、「置換アルケニル基」、「置換アルキニル基」、「置換アルコキシ基」、「置換シクロアルキル基」、「置換アルカノイル基」、「置換アルコキシカルボニル基」、「置換アルキルチオ基」、「置換アルキルスルフィニル基」および「置換アルキルスルホニル基」における置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、アルコキシ基、シクロアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボ



ニルアミノ基、アルキルスルホニル基、またはアリールスルホニル基などが挙げられる。

置換アルキル基、置換アルコキシ基、および置換アルキニル基における置換基には、上記の他、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基も挙げられる。

置換シクロアルキル基における置換基には、上記の他、アルキル基も挙げられる。

「置換アルキル基」、「置換アルケニル基」、「置換アルキニル基」、「置換アルコキシ基」、「置換シクロアルキル基」、「置換アルカノイル基」、「置換アルコキシカルボニル基」、「置換アルキルチオ基」、「置換アルキルスルフィニル基」および「置換アルキルスルホニル基」における好ましい置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、またはジアルキルアミノ基等が挙げられる。

また、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{13}$  における「置換アルキル基」における好ましい置換基としては、例えばアリール基またはヘテロアリール基等が挙げられる。

「アリール基」としては、例えばフェニルまたはナフチルなどの炭素原子数 10 以下のアリール基が挙げられる。

「ヘテロアリール基」としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を含有する、単環の 5 または 6 員の芳香族複素環基または二環の 9 から 10 員の芳香族複素環基が挙げられ、具体的には、ピリジル（窒素原子がオキシド化されていてもよい。）、チエニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、キノリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリル、キナゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ナフチリジニルまたはイミダゾピリジニルなどが挙げられる。好ましいヘテロアリール基としては、窒素原子、硫黄原子

および酸素原子からなる群から選ばれる 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含有する、単環の 5 または 6 員の芳香族複素環基が挙げられる。さらに好ましくはピリジルが挙げられる。

「アロイル基」としては、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数 6 ～ 10 のアリール基を有するアリールカルボニル基が挙げられる。

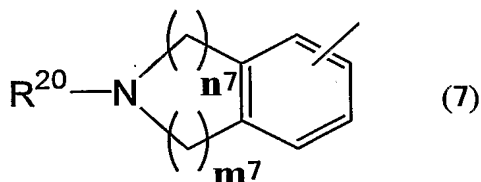
「アリールオキシカルボニル基」、「アリールオキシ基」、「アリールチオ基」、「アリールスルフィニル基」、「アリールスルホニル基」、「ヘテロアリールカルボニル基」および「ヘテロアリールオキシカルボニル基」におけるアリール部分またはヘテロアリール部分は、前記と同義である。

「置換アリール基」および「置換ヘテロアリール基」における置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、アルキル基（該アルキル基は、例えばハロゲン原子、水酸基、アルカノイルオキシ基、置換されていてもよいアミノ基、または水酸基で置換されてもよいアルキル基、アルカノイル基、ハロゲン原子、水酸基もしくはアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい飽和ヘテロ環などで置換されていてもよい。）、アルコキシ基（該アルコキシ基は、例えばハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、シクロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、またはアルキル基、アルカノイル基、ハロゲン原子、水酸基もしくはアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい飽和ヘテロ環などで置換されていてもよい。）、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アルカノイル基（該アルカノイル基は、例えば、ハロゲン原子などで置換されていてもよい。）、アミノ基（該アミノ基は、例えば、1 つまたは 2 つの無置換のアルキル基、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基または飽和ヘテロ環などで置換されていてもよい。）、カルバモイル基（該カルバモイル基は、例えば、無置換あるいはジアルキルアミノ基あるいは飽和ヘテロ環基で置換されたアルキル基を 1 つまたは 2 つ有してもよい）、スルファモイル基（該スルファモイル基は 1 つまたは 2 つのアルキル基などで置換されていてもよい。）、アリール基、飽和ヘテロ環基（該飽和ヘテロ環基は水酸基で置

換されてもよいアルキル基などで置換されていてもよい。）、アリールオキシ基、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基などが挙げられる。

また、置換アリール基における置換基には、メチレンジオキシまたはエチレンジオキシなどのアルキレンジオキシ基も挙げられる。

5 また、置換アリール基として、式（7）：



（式中、 $n^7$ は0、1または2を表し、 $m^7$ は1、2、3または4を表し、 $n^7$ と $m^7$ の和は、2、3、または4である。 $R^{20}$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルカノイル基、または置換されてもよいアルコキシカルボニル基を表す。）で表される基を挙げることが出来る。

置換アルキル基および置換アルコキシ基における置換基としての置換アリール基および置換ヘテロアリール基における置換基、および「置換アリールオキシカルボニル基」、「置換アリールチオ基」、「置換アリールスルフィニル基」、「置換アリールスルホニル基」、「置換ヘテロアリールオキシカルボニル基」および「置換

15 o-フェニレン基」における置換基としては、前記の「置換アリール基」および「置換ヘテロアリール基」における置換基と同じ基が挙げられる。

$R^1$  および  $R^2$  における「置換アルキル基」および「置換アルコキシ基」における置換基としての置換アリール基および置換ヘテロアリール基における好ましい置換基、および、「置換アリール基」、「置換ヘテロアリール基」、「置換アリールオキシカルボニル基」、「置換アリールチオ基」、「置換アリールスルフィニル基」、

20 「置換アリールスルホニル基」、「置換ヘテロアリールオキシカルボニル基」および「置換o-フェニレン基」における好ましい置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、アルキル基（該アルキル基は、例えばハロゲン原子、水酸基またはアミノ基などで置換されていてもよい。）、アルコキシ基（該ア

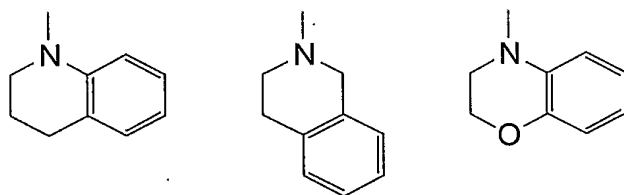
ルコキシ基は、例えばハロゲン原子などで置換されていてもよい。) 、アルコシカルボニル基、カルボキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基またはアルキレンジオキシ基などが挙げられる。

- 5 「飽和ヘテロ環基」における飽和ヘテロ環としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる1～4個のヘテロ原子を含有する、単環の4～8員環の飽和ヘテロ環が挙げられ、具体的にはピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロアゼピン、テトラヒドロフラン、またはテトラヒドロピランなどが挙げられる。

また、これら飽和ヘテロ環基はベンゼン環が縮環していてもよい。

- 10 飽和ヘテロ環基における結合位置は、炭素原子上または窒素原子上である。

好ましい飽和ヘテロ環基としては、窒素原子および酸素原子からなる群から選ばれる1～2個のヘテロ原子を含有する、単環の5～6員環の飽和ヘテロ環基または、例えば次式：



- 15 などで表される、飽和ヘテロ環基にベンゼン環が縮環したものが挙げられる。

置換飽和ヘテロ環基における置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、アルキル基（該アルキル基は、例えばハロゲン原子または水酸基などで置換されていてもよい。）、またはアルコキシ基（該アルコキシ基は、例えばハロゲン原子などで置換されていてもよい。）などが挙げられる。

- 20 「置換アミノ基」における置換基としては、例えばアルキル基、アリール基で置換されてもよいアルキル基、アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基もしくはトリハロメチル基で置換されてもよいアリール基、アルカノイル基、アルコシカルボニル基またはアロイル基などが挙げられる。

「置換カルバモイル基」、「置換スルファモイル基」および「ウレイド基」にお

ける置換基としては、例えばアルキル基、アルキル基やハロゲン原子で置換されてもよいアリール基で置換されてもよいアルキル基、またはアルキル基やハロゲン原子で置換されてもよいアリール基などが挙げられる。

- 5 「アルキレン基」としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンまたはペンタメチレンなどの炭素数1から5のアルキレン基が挙げられ、炭素原子のうち一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{1\ 3}-$ （式中、 $R^{1\ 3}$ は、例えば水素原子または置換されてもよいアルキル基などを表す。）で置き換えられてもよい。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。

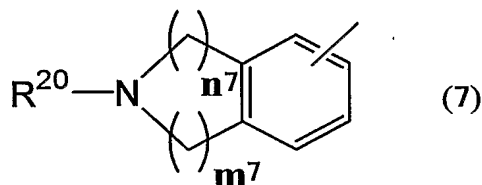
- 10  $Z^1$  および  $Z^{1'}$  における好ましいアルキレン基としては、炭素数3から4のアルキレン基、または炭素数2または3で1つの酸素原子が含まれるアルキレン基が挙げられる。

$Z^2$  および  $Z^{2'}$  における好ましいアルキレン基としては炭素数2から3のアルキレン基が挙げられる。

- 15 「置換されてもよいアルキレン基」における置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、アルキル基（該アルキル基は、例えば水酸基またはハロゲン原子などで置換されていてもよい。）、アルコキシ基（該アルコキシ基は、例えばハロゲン原子などで置換されていてもよい。）、置換されていてもよいアミノ基などが挙げられる。

- 20  $R^6$  としては、 $-E-A$  で表される基が好ましい。

（式中、EおよびAは、前記と同様である。）Aにおける置換アリール基として、例えば、式（7）：



（式中、 $n^7$ は0、1または2を表し、 $m^7$ は1、2、3または4を表し、 $n^7$ と $m$

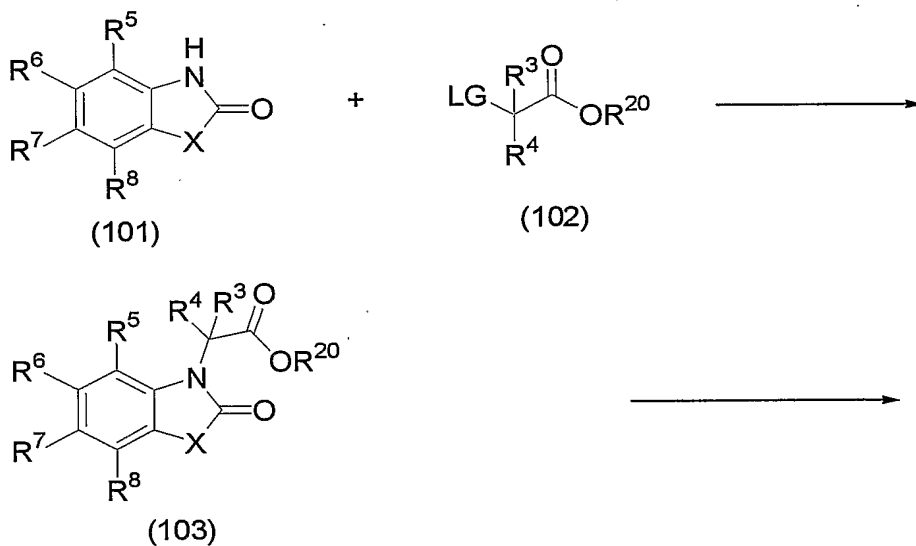
<sup>7</sup>の和は、2、3、または4である。R<sup>20</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルカノイル基、または置換されてもよいアルコキシカルボニル基を表す)を挙げることができる。また、Eとしては、単結合が好ましい。

- 5      なお、本発明化合物は、好ましくは2-[6-[(ジメチルアミノ)スルフォニル]-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]-N-(1-フェニルエチル)アセトアミド並びに2-[6-[(ジメチルアミノ)スルフォニル]-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミドを含まない。

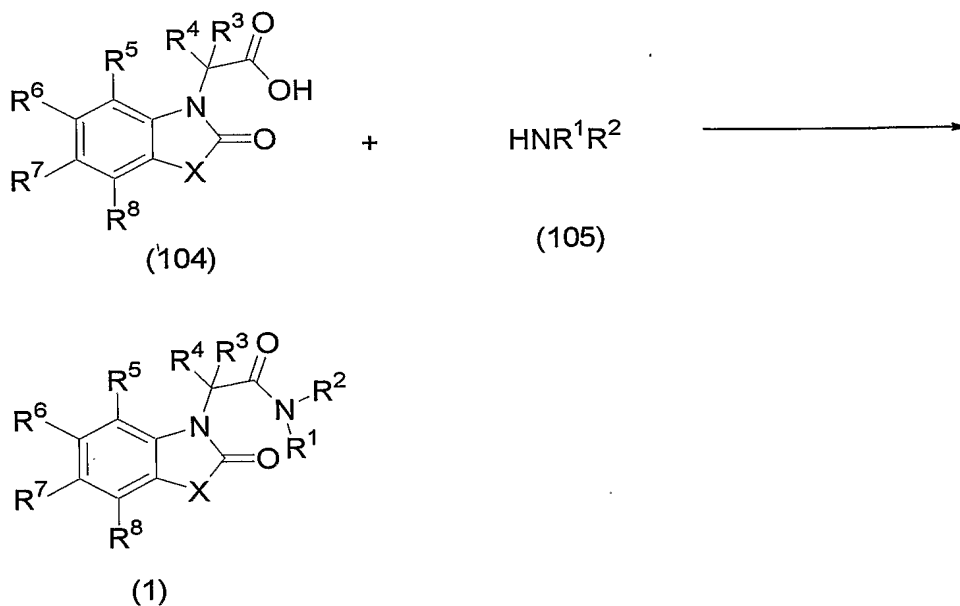
10

本発明化合物(1)またはその薬学上許容される塩は、例えば以下の方法によって製造することができる。

#### 製造法1



15



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> およびXは前記のとおりであり、LGは脱離基（例えば塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などのハロゲン原子、アセトキシなどのアシルオキシ基、またはトシルオキシまたはメシルオキシなどのスルホニルオキシ基など）を表し、R<sup>20</sup>はアルキル基（例えばメチル、エチルまたはtert-ブチルなど）を表す。）

#### 工程1（アルキル化）

化合物（101）またはその塩を化合物（102）またはその塩と反応させることにより、中間体（103）を製造することができる。反応は、必要により塩基の存在下、また、場合により相間移動触媒の存在下、適当な不活性溶媒中で約−20℃〜用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10分間〜48時間反応させることにより行うことができる。

塩基としては、例えばトリエチルアミンまたはピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムまたは水素化ナトリウム等の無機塩基、またはナトリウムメトキシドまたはカリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

相間移動触媒としては、例えば硫酸水素テトラブチルアンモニウムなどが挙げら

れる。

不活性溶媒としては、例えばアセトニトリルや、クロロホルムもしくはジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼンもしくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、またはN, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

#### 工程 2 (加水分解)

10 中間体 (103) を加水分解することで中間体 (104) を製造できる。反応は、適当な溶媒中で酸性または塩基性条件下、約 0℃～用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10 分間～48 時間反応させることにより行うことができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノールのようなアルコール系溶媒、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、水、またはこれらの混合溶媒等が  
15 挙げられる。酸としては、例えば塩酸または硫酸等の鉱酸、またはギ酸、酢酸、プロピオン酸もしくはシュウ酸等の有機酸等が挙げられる。塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の水酸化アルカリ、または炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム等の炭酸アルカリ等が挙げられる。

#### 工程 3 (縮合)

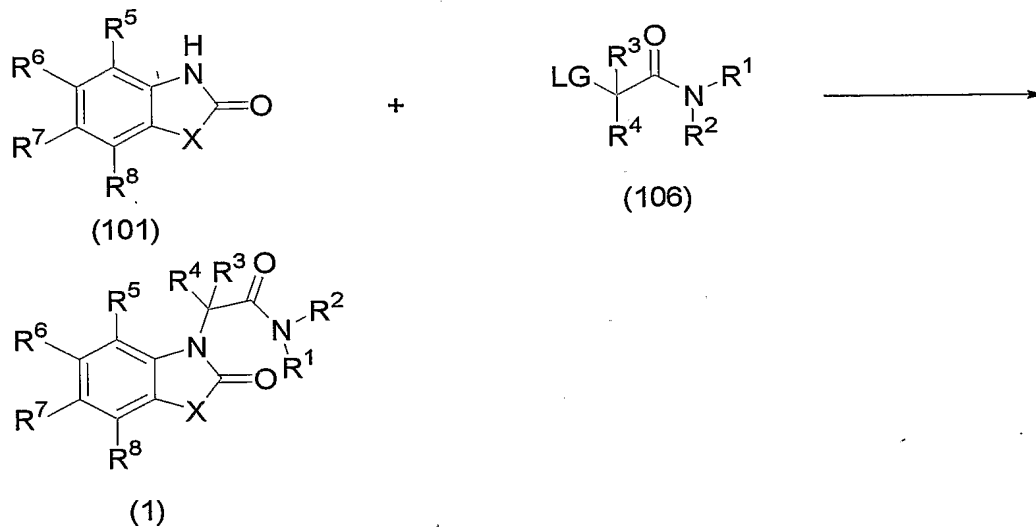
20 中間体 (104) またはその塩を化合物 (105) またはその塩と反応させてアミド結合を形成させることにより、化合物 (1) を製造することができる。このアミド結合形成反応は、塩化チオニルまたはオキサリルクロライド等を用いる酸クロライド法、対応する酸無水物を用いる酸無水物法、クロロ炭酸エステル等を用いる混合酸無水物法、またはジシクロヘキシルカルボジイミドまたはカルボニルジイミ  
25 ダゾール等の縮合剤を用いる方法などの通常の方法を用いて行うことができる。

本発明化合物 (1) またはその薬学上許容される塩は、例えば以下の方法によっ



ても製造することができる。

### 製造法 2 (アルキル化)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $X$  は前記のとおりであり、 $LG$  は製造法 1 記載と同義である。)

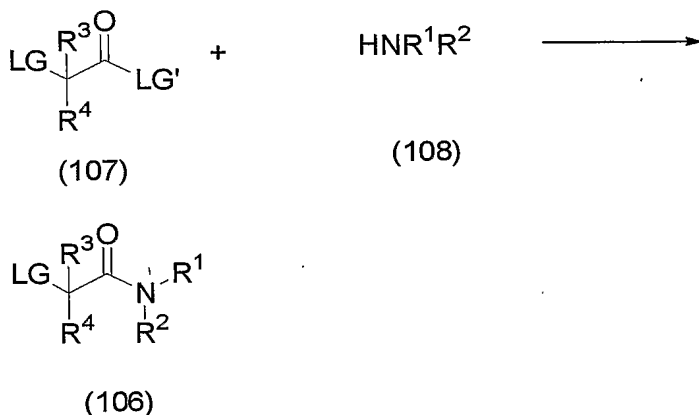
化合物 (101) またはその塩を化合物 (106) またはその塩と反応させることにより、化合物 (1) を製造することができる。反応は、必要により塩基の存在下、また、場合により相間移動触媒の存在下、適当な不活性溶媒中で約  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10 分間 ~ 48 時間反応させることにより行うことができる。

塩基、相間移動触媒および不活性溶媒としては前述 (製造例 1 - 工程 1) のものが挙げられる。

前掲の化合物 (106) またはその塩は、例えば以下の方法によって製造することができる。

### 製造法 3

32



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  は前記のとおりであり、 $\text{LG}$  は製造法1記載と同義であり、 $\text{LG}'$  は脱離基（例えば塩素原子または臭素原子などのハロゲン原子など）を表す。ここで、 $\text{LG}'$  は  $\text{LG}$  と異なり、かつ、 $\text{LG}$  よりも反応性が高い脱離基であることが好ましい。)

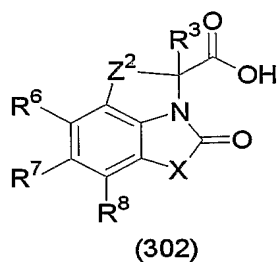
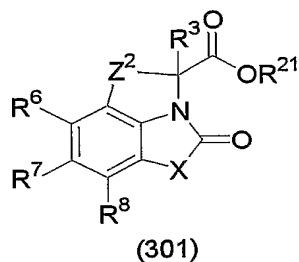
化合物 (107) またはその塩を化合物 (108) またはその塩と反応させることにより、化合物 (106) を製造することができる。反応は、必要により塩基の存在下適当な不活性溶媒中、約  $-20^\circ\text{C}$  ~ 用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10 10分間~48時間反応させることにより行うことができる。

塩基および不活性溶媒としては前述（製造例1—工程1）のものが挙げられる。

本発明化合物 (3) またはその薬学上許容される塩は、例えば以下の方法によって製造することができる。

#### 15 製造法4

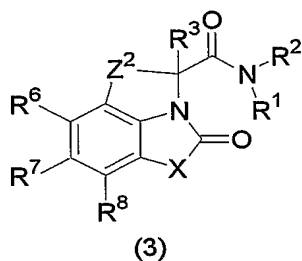
33



+



(105)



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{X}$ および $\text{Z}^2$ は、前記のとおりであり、 $\text{R}^{21}$ はアルキル基（例えばメチル、エチルまたはtert-ブチルなど）を表す。）

#### 5 工程1（加水分解）

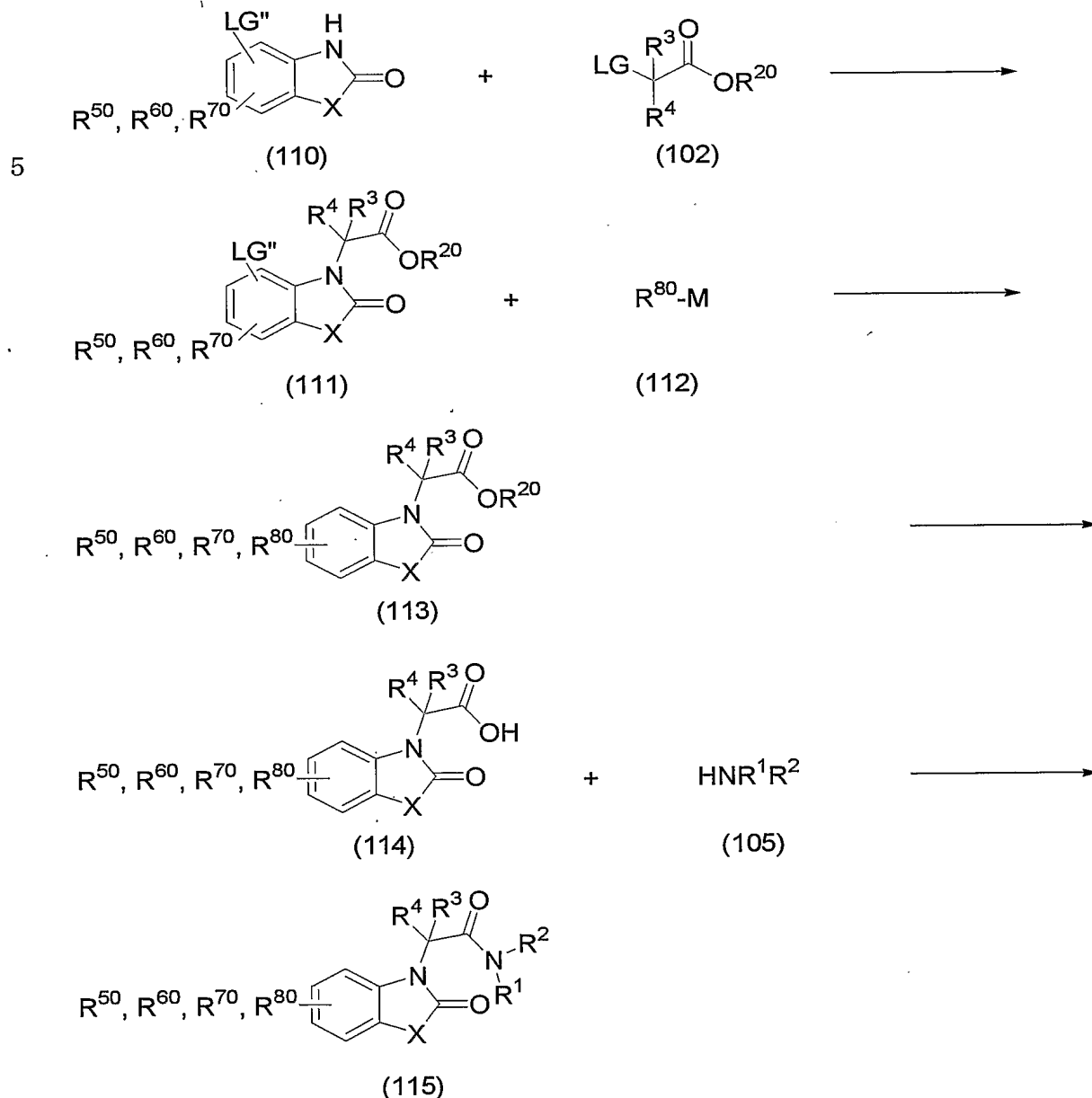
化合物（301）を加水分解することで中間体（302）を製造できる。反応は、適当な溶媒中で酸性または塩基性条件下、約0℃～用いた溶媒の沸点までの範囲の温度で、10分間～48時間反応させることにより行うことができる。溶媒、酸および塩基としては、前述（製造例1－工程2）のものが挙げられる。

#### 10 工程2（縮合）

中間体（302）またはその塩を化合物（105）またはその塩と反応させてアミド結合を形成させることにより、化合物（3）を製造することができる。このア

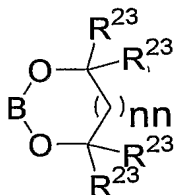
ミド結合形成反応としては製造例 1 - 工程 3 で挙げたような通常の方法を用いて行うことができる。

### 製造法 5



- 10 (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $X$ は前記のとおりであり、 $R^{50}$ 、 $R^{60}$ 、 $R^{70}$ 、 $R^{80}$ は $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ と同義であり、 $LG$ および $R^{20}$ は製造法 1 記載と同義であり、 $LG''$  は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、またはトリフルオロメタ

ンスルホニルオキシなどを表し、Mは、トリメチルスズ、トリエチルスズ、トリブチルスズ、カテコールボラン、 $B(OR^{22})_2$  (式中、 $R^{22}$  は、水素原子、メチル、エチルまたはイソプロピルを表す。)、または、下記式 (116)



(116)

- 5 (式中、 $R^{23}$  は、水素原子またはメチルを表し、nnは、0または1の整数を表す。 ) を表す。 )

#### 工程 1 (アルキル化)

- 化合物 (110) またはその塩を化合物 (102) またはその塩と反応させることにより、中間体 (111) を製造することができる。このアルキル化反応は、製造例 1—工程 1 と同様の方法で行うことができる。

#### 工程 2 (カップリング反応)

- 中間体 (111) を、適当な不活性溶媒中  $20^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$  にて、好ましくは  $50^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$  にて、パラジウム触媒および塩基の存在下、1～3当量、好ましくは 1～1.5当量の化合物 (112) と反応させることにより、中間体 (113) を得ることができる。

- パラジウム触媒としては、パラジウム—炭素、水酸化パラジウム、酢酸パラジウム (II)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド、1, 1'—ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) クロリドなどが用いられる。好適な触媒として、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) が挙げられる。

塩基としては、例えばトリエチルアミンまたはピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムもしくは水素化ナトリウム等の無機塩基、またはナトリウ

ムトキシドもしくはカリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

- 不活性溶媒としては、例えばアセトニトリルや、クロロホルムもしくはジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼンもしくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、または*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドンもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒等が挙げられる。好適な溶媒として、エーテル類が挙げられる。

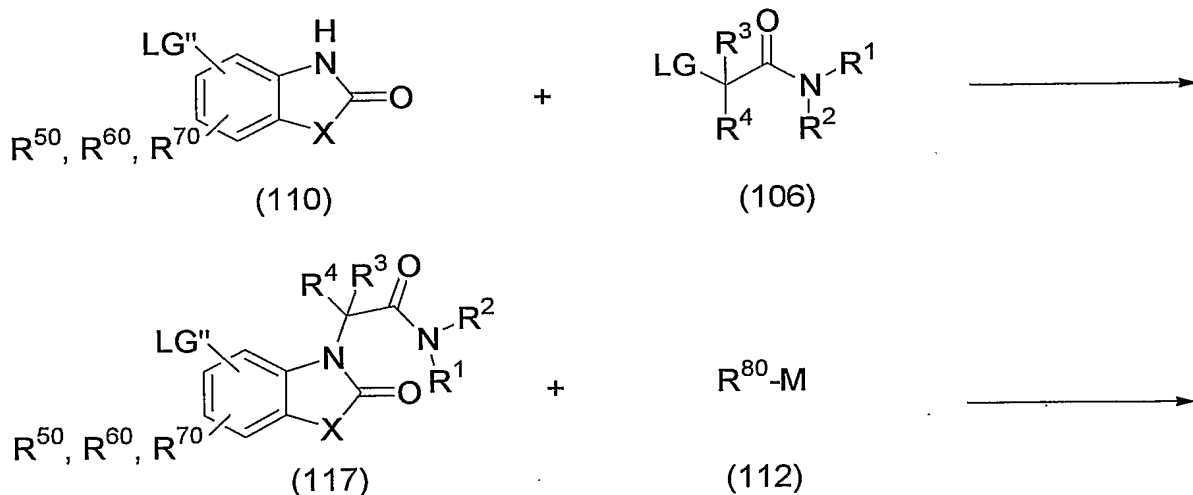
#### 10 工程3 (加水分解)

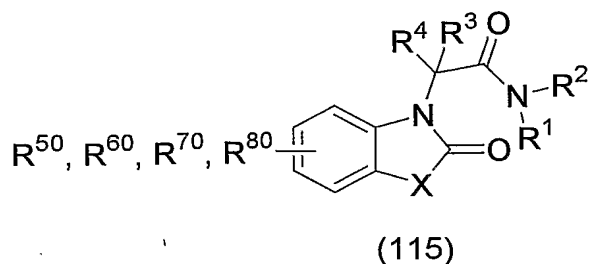
中間体(113)を加水分解することで中間体(114)を製造できる。反応は、製造例1-工程2と同様の方法で行うことができる。

#### 工程4 (縮合)

- 中間体(114)またはその塩を化合物(105)またはその塩と反応させてアミド結合を形成させることにより、化合物(115)を製造することができる。このアミド結合形成反応は、製造例1-工程3と同様の方法で行うことができる。

#### 製造法6





(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $X$ は前記のとおりであり、 $R^{50}$ 、 $R^{60}$ 、 $R^{70}$ 、 $R^{80}$ は $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ と同義であり、LGならびに $R^{20}$ は製造法1記載と同義であり、LG”ならびに $M$ は製造法5記載と同義である。)

#### 5 工程1 (アルキル化)

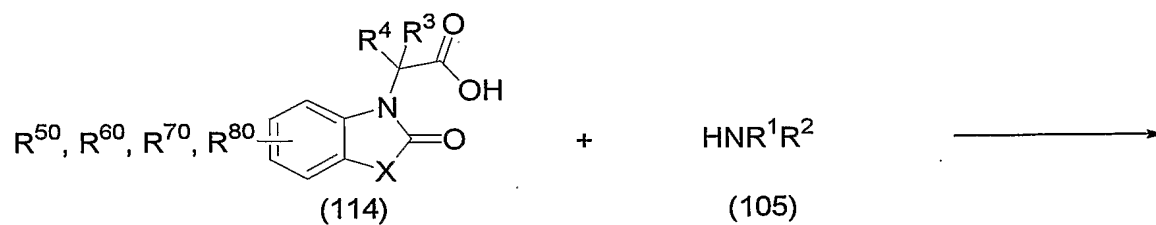
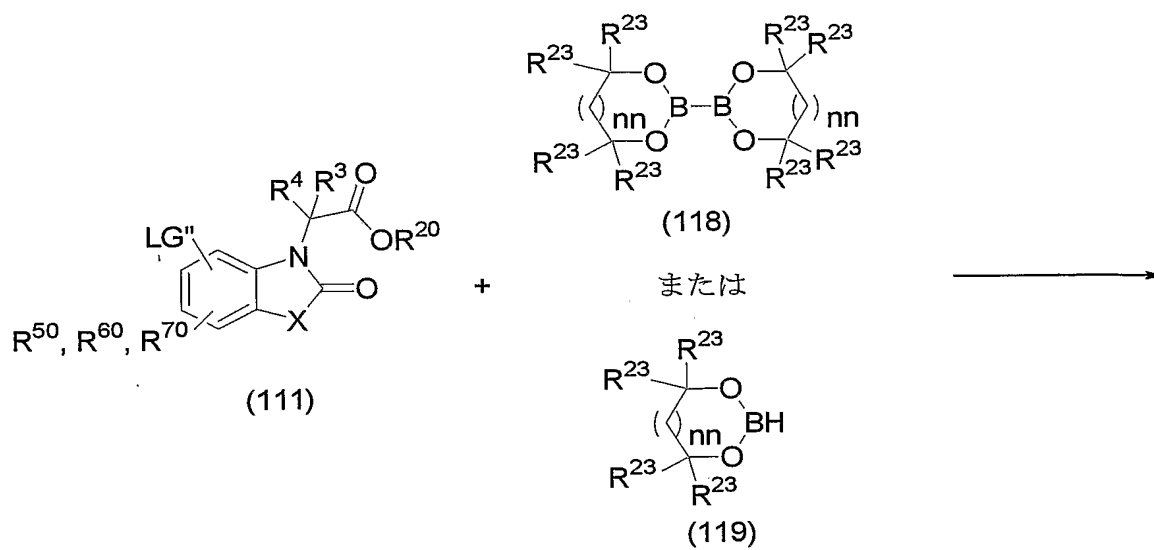
化合物(110)またはその塩を化合物(106)またはその塩と反応させることにより、化合物(117)を製造することができる。このアルキル化反応は、製造例1－工程1と同様の方法で行うことができる。

#### 工程2 (カップリング反応)

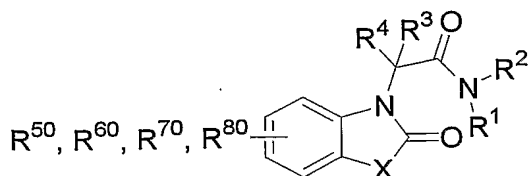
- 10 化合物(117)を、適当な不活性溶媒中 $20^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ にて、好ましくは $50^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ にて、パラジウム触媒および塩基の存在下、1～3当量、好ましくは1～1.5当量の化合物(112)と反応させることにより、化合物(115)を得ることができる。パラジウム触媒、塩基および不活性溶媒としては前述(製造例5－工程2)のものが挙げられる。

#### 製造法7

38







(115)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびXは前記のとおりであり、 $R^{50}$ 、 $R^{60}$ 、 $R^{70}$ 、 $R^{80}$ は $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ と同義であり、 $R^{20}$ は製造法1記載と同義であり、LG”、 $R^{23}$ ならびにnnは、製造法5記載と同義である。)

#### 5 工程1 (メタル化反応)

化合物(110)から前述(製造法5-工程1)の反応操作により合成できる化合物(111)を、適当な不活性溶媒中 $20^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ にて、好ましくは $50^{\circ}\text{C}$ ～ $120^{\circ}\text{C}$ にて、パラジウム触媒、塩基、また場合によりホスフィンリガンドの存在下、1～3当量、好ましくは1～1.5当量の化合物(118)または(119)と反応させることにより、中間体(120)を得ることができる。

パラジウム触媒としては、酢酸パラジウム(II)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリドなどが用いられる。

15 塩基としては、例えばトリエチルアミンもしくはピリジン等の有機塩基、酢酸カリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムもしくは水素化ナトリウム等の無機塩基、またはナトリウムメトキシドもしくはカリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

20 ホスフィンリガンドとしては、例えばトリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル等が挙げられる。

不活性溶媒としては、例えばアセトニトリルや、クロロホルムまたはジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼンもしくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、または*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドンもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒もしくはこれらの混合溶媒等が挙げられる。好適な溶媒として、エーテル類が挙げられる。

#### 工程2 (カップリング反応)

中間体(120)を、適当な不活性溶媒中20℃～150℃にて、好ましくは50℃～120℃にて、パラジウム触媒および塩基の存在下、1～3当量、好ましくは1～1.5当量の化合物(121)と反応させることにより、中間体(113)を得ることができる。パラジウム触媒、塩基および不活性溶媒としては前述(製造例5-工程2)のものが挙げられる。

#### 工程3 (加水分解)

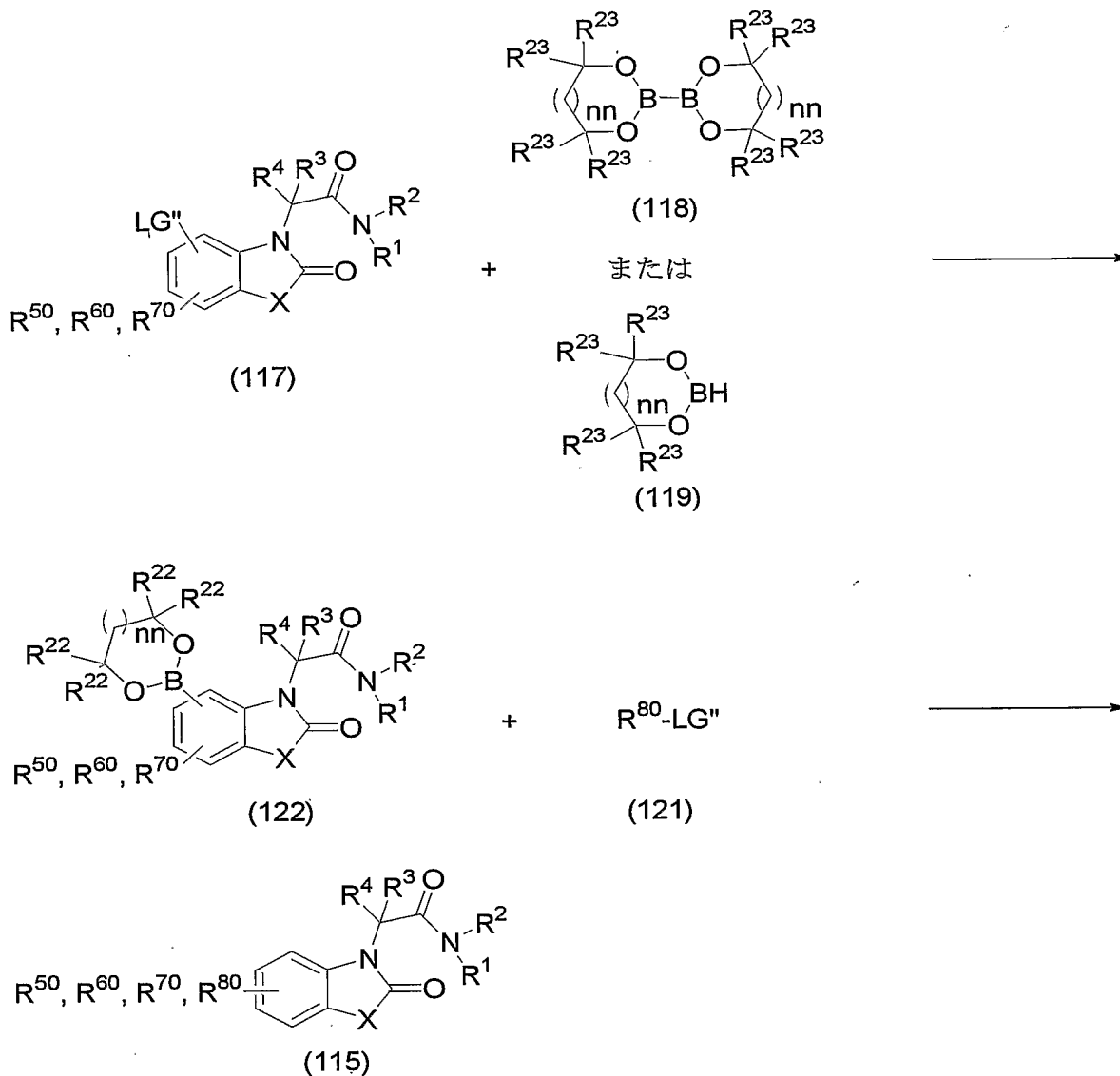
15 中間体(113)を加水分解することで中間体(114)を製造できる。反応は、製造例1-工程2と同様の方法で行うことができる。

#### 工程4 (縮合)

中間体(114)またはその塩を化合物(105)またはその塩と反応させてアミド結合を形成させることにより、化合物(115)を製造することができる。このアミド結合形成反応は、製造例1-工程3と同様の方法で行うことができる。

#### 製造法8

41



(式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4$ および $X$ は前記のとおりであり、 $R^{50}, R^{60}, R^{70}$   
 5、 $R^{80}$ は $R^5, R^6, R^7, R^8$ と同義であり、 $LG''$ 、 $R^{23}$ ならびに $nn$ は、製造法5記載と同義である。)

#### 工程1 (メタル化反応)

化合物(110)から前述(製造法6-工程1)の反応操作により合成できる化合物(117)を、適当な不活性溶媒中 $20^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ にて、好ましくは $50^\circ\text{C}$   
 10  $\sim 120^\circ\text{C}$ にて、パラジウム触媒、塩基、また場合によりホスフィンリガンドの存在下、1~3当量、好ましくは1~1.5当量の化合物(118)または(119

）と反応させることにより、中間体（１２２）を得ることができる。パラジウム触媒、塩基、ホスフィンリガンドおよび不活性溶媒としては前述（製造例７－工程１）のものが挙げられる。

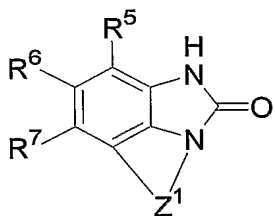
#### 工程２（カップリング反応）

- 5        中間体（１２２）を、適当な不活性溶媒中２０℃～１５０℃にて、好ましくは５０℃～１２０℃にて、パラジウム触媒および塩基の存在下、１～３当量、好ましくは１～１．５当量の化合物（１２１）と反応させることにより、化合物（１１５）を得ることができる。パラジウム触媒、塩基および不活性溶媒としては前述（製造例５－工程２）のものが挙げられる。

10

#### 中間体の製法

化合物（１０１）のうち、 $X$ が $NR^{10}$ を表し、 $R^8$ と $R^{10}$ が、一緒になって、式（２０１）



(201)

- 15        （式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $Z^1$  は、前記のとおりである。）を表す化合物、ならびに化合物（３０１）は、文献（J. Org. Chem. , (1997), 62, 6582－6587およびJ. Med. Chem. , (1997), 40, 639－646）に記載の方法もしくはそれに準じた方法に従って合成することができる。さらに、化合物（１０１）のうち $X$ が酸素原子を表す化合物については、文献（  
20        J. Heterocyclic Chem. , (1991), 28, 933－937）記載の方法もしくはそれに準じた方法、 $X$ が硫黄原子を表す化合物については、文献（J. Heterocyclic Chem. , (1988), 25, 1183

—1190) 記載の方法もしくはそれに準じた方法、Xが $\text{NR}^{10}$ を表す化合物については、文献 (Synthesis, (2001), 541–543) 記載の方法もしくはそれに準じた方法、Xが $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$ を表す化合物については、文献 (Tetrahedron Lett., (1979), 20, 2857–2860 および Tetrahedron Lett., (2002), 43, 193–195) 記載の方法もしくはそれに準じた方法に従って合成することができる。

また、前記式 (1) の化合物において、官能基を適宜変換することによって、式 (1) の別の化合物としてもよい。官能基の変換は、通常行われる一般的方法 (例えば、Comprehensive Organic Transformations、R. C. Larock、(1989) 等を参照) によって行うことができる。

本明細書を通じて、保護基、縮合剤などは、この技術分野において慣用されている IUPAC–IUB (生化学命名委員会) による略号で表わすことがある。

出発化合物および目的化合物の好適な塩および医薬として許容しうる塩は、慣用の無毒性塩であり、それらとしては、有機酸塩 (例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、蟻酸塩またはトルエンスルホン酸塩など) および無機酸塩 (例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、よう化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩など) のような酸付加塩、アミノ酸 (例えばアルギニン、アスパラギン酸またはグルタミン酸など) との塩、アルカリ金属塩 (例えばナトリウム塩またはカリウム塩など) およびアルカリ土類金属塩 (例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩など) などの金属塩、アンモニウム塩、または有機塩基塩 (例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩またはN, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など) などの他、当業者が適宜選択することができる。

上記において説明した製造法において、反応点以外の何れかの官能基が説明した反応条件下で変化するかまたは説明した方法を実施するのに不適切な場合は、反応

点以外を保護し、反応させた後、脱保護することにより目的化合物を得ることができる。保護基としては、文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis、T. W. Greene、John Wiley & Sons Inc.、（1981）等）に記載されているような通常の保護基を用いることができ、更に具体的には、アミンの保護基としてはエトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチルまたはベンジル等を、また水酸基の保護基としてはトリアルキルシリル、アセチルまたはベンジル等をあげることができる。

保護基の導入および脱離は、有機合成化学で常用される方法（例えば、上記のProtective Groups in Organic Synthesis参照）またはそれらに準じた方法により行うことができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

本発明化合物（1）の中には、互変異性体が存在し得るものがあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

本発明化合物（1）の薬学上許容される塩を取得したい時は、化合物（1）が薬学上許容される塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。また、化合物（1）およびその薬学上許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。本発明化合物（1）には、不斉炭素原子にもとづく1個以上の立体異性体が包含されうる場合があるが、かかる異性体およびそれらの混合物はすべてこの発明の範囲に包含される。

さらに本発明の範囲には本発明化合物（1）のプロドラッグも含まれる。本発明においてプロドラッグとは、生体内で酸加水分解により、あるいは酵素的に分解さ

れて前記式（１）の化合物を与える誘導体をいう。例えば、前記式（１）の化合物が水酸基やアミノ基、またはカルボキシ基を有する場合は、これらの基を常法に従って修飾してプロドラッグを製造することができる。

例えばカルボキシ基を有する化合物であればそのカルボキシ基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。

また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシルアミンとなった化合物が挙げられる。

また例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。

これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は例えばアルコキシ基等により置換されていてもよい。好ましい例としては、次のものが挙げられる。

例えばカルボキシ基がアルコキシカルボニル基となった化合物についての例としては、メトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基、またはメトキシメトキシカルボニル基、エトキシメトキシカルボニル基、２－メトキシエトキシカルボニル基、２－メトキシエトキシメトキシカルボニル基またはピバロイルオキシメトキシカルボニル基などのアルコキシ基により置換されたアルコキシカルボニル基が挙げられる。

本発明化合物は、ベンゾジアゼピン $\omega_3$ 受容体アゴニスト作用を有する。それゆえ、不安障害及びその関連疾患、うつ病、認知機能障害またはけいれんなどの中枢性疾患の治療または予防に有用である。

医療目的には、本発明の化合物は、局所、経腸、静脈内、筋肉内、吸入、点鼻、

関節内、髄腔内、経気管または経眼投与を含めての経口、非経口投与、外用に適した固体状または液状の有機または無機賦形剤などの薬学上許容しうる担体との混合物として医薬製剤の形態で使用できる。該医薬製剤としては、カプセル剤、錠剤、ペレット剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤、坐剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、吸入剤、注射剤、パップ剤、ゲル剤、テープ剤、点眼剤、液剤、シロップ剤、エアゾール剤、懸濁剤、乳剤などの固体、半固体または液体が挙げられる。これらの製剤は通常の方法により製造することができる。所望により、これらの製剤に、助剤、安定剤、湿潤剤ないし乳化剤、緩衝剤、その他慣用の添加剤を加えることができる。

- 10 本発明化合物の用量は患者の年齢および状態に応じて増減するが、化合物（1）の平均一回量約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mgおよび1,000mgが、例えば不安障害及びその関連疾患、うつ病、認知機能障害、けいれんといった中枢性疾患に対して有効である。一般には、ヒトに投与する場合、1日当たり0.1mg／個体ないし約1,000mg／個体、  
15 好ましくは1日当たり1mg／個体ないし約100mg／個体の量を投与することができる。

以下に実施例および試験例を用いて本発明を詳細に説明するが、本発明は何らこれらに限定されるものではない。なお、本明細書において記載の簡略化のために次の略語を使用することもある。

- 20 Me : メチル  
Et : エチル  
Pr : プロピル  
i-Pr : イソプロピル  
t-Bu : tert-ブチル  
25 Ph : フェニル  
Py : ピリジル



Bn : ベンジル

Boc : tert-ブトキシカルボニル

#### 参考例 1

##### 5 2-アミノ-4-ブロモフェノール

4-ブロモ-2-ニトロフェノール (25.0 g, 115 mmol) のテトラヒドロフラン (250 mL) 溶液に 5% ロジウム炭素 (2.20 g) を加え、20-25℃にて 4.5 時間水素雰囲気下攪拌した。反応後、ロジウム炭素を濾過し溶媒を減圧留去することにより 2-アミノ-4-ブロモフェノール (21.6 g, 98%) を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1200、1279、1437、1497、2791

#### 参考例 2

5-ブロモ-1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3H) -オン

15 2-アミノ-4-ブロモフェノール (3.50 g, 18.6 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に 20-25℃で 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (3.62 g, 22.3 mmol) を加え 1.5 時間還流した。反応後、反応液を 20-25℃まで冷却し 2N 塩酸水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去することにより 5-ブロモ-1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3H) -オン (3.89 g, 定量的) を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 960、1149、1474、1622、1751

#### 参考例 3

25 tert-ブチル (5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) アセテート

5-ブロモ-1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3H) -オン (47.8 g, 223 mmol) のアセトン (400 mL) / ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に 20-25°C で炭酸カリウム (3.28 g, 23.7 mmol)、ブromo酢酸 tert-ブチル (36.3 mL, 246 mmol) を加え、20-25°C にて 3 時間攪拌した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をヘキサンにて洗浄することで tert-ブチル (5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) アセテート (71.5 g, 98%) を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1151、1242、1485、1736、1782

#### 10 参考例 4

(5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) 酢酸

tert-ブチル (5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) アセテート (71.5 g, 218 mmol) の 1, 4-ジオキサン (360 mL) 溶液に 20-25°C で 4N 塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液 (340 mL, 1.36 mmol)、酢酸 (360 mL) を加え 50°C にて 4.5 時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をヘキサンにて洗浄することで (5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) 酢酸 (58.3 g, 98%) を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1028、1227、1483、1736、2953

#### 参考例 5

(2-オキソ-5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) 酢酸

2-アミノ-4-フェニルフェノールを出発原料とし、参考例 2~4 と同様の方

法で (2-オキソ-5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル) 酢酸を合成した。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1030、1241、1483、1728、1763

#### 5 参考例 6

(5-ニトロ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル) 酢酸

2-アミノ-4-ニトロフェノールを出発原料とし、参考例 2~4 と同様の方法で (5-ニトロ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル)

10 酢酸を合成した。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1020、1252、1487、1728、1782

#### 参考例 7

15 [2-オキソ-5-(3-チエニル)-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル] 酢酸

参考例 3 で合成した化合物 (328mg, 1mmol) の 1, 4-ジオキサン (7.5mL) 溶液に、20-25℃で 3-チオフエンボロン酸 (154mg, 1.20mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (35.0mg, 30.0 $\mu$ mol)、炭酸カリウム (415mg, 3.00mmol) 水溶液 (120.5mL) を加え、窒素置換したのち、120℃で 3 時間攪拌した。反応後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧留去し、tert-ブチル [2-オキソ-5-(3-チエニル)-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル] アセテートを粗生成物として得た。続いて参考例 4 と同様の操作を行い [2-オキソ-5-(3-チエニル)-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル] 酢酸を合成した。

25

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1030、1250、1491、1724、1782

#### 参考例 8

(5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズチアゾール-3 (2H)-イル) 酢酸

5 文献 (国際公開第 97/43282 号パンフレット) に従い合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1182、1342、1437、1635、1743

#### 参考例 9

(7-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズチアゾール-3 (2H)-イル) 酢酸

10 参考例 8 と同様、文献 (国際公開第 97/43282 号パンフレット) に従い合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1109、1234、1570、1684、1733

#### 参考例 10

15 (6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) 酢酸

文献 (J. Org. Chem., (1995), 60, 1565-1582) に記載の方法によって得られるエチル 6-ブロモ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート (2.85 g, 10.0 mmol)、メタノール (962 mg, 30.0 mmol)、トリフェニルホスフィン (3.93 g, 15.0 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液にジエチルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液, 6.53 g, 15.0 mmol) を加え、20-25℃で7時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1~2/1) で精製して、エチル 6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートとジエチルアゾジカルボキシレート

20

25

由来不純物の混合物を得た。この混合物にトルエン（25 mL）を加え、攪拌後、結晶をろ取し、エチル 6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート（粗精製物）として得た。

続いてエチル 6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-  
5 ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート（2.88 g, 9.63 mmol）  
のメタノール（70 mL）懸濁液に5 N水酸化ナトリウム水溶液（4 mL）を加え、20-25℃で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水（50 mL）を加え、4 N塩酸水をpH 1となるまで加えた。この懸濁液を30分攪拌した後、濾取し、濾上物を50℃で減圧乾燥した。この固体をトルエン（25 mL）に懸濁し、  
10 110℃まで加熱後、20-25℃までゆっくり冷却した。不溶物を濾取し、減圧乾燥して5-ブロモ-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを1.29 g得た。

5-ブロモ-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンに参考例3、4と同様の操作を行い、（6-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-  
15 -2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル）酢酸を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 3.32（s, 3H）, 4.62（s, 2H）, 7.13（d, 1H, J=8.3 Hz）, 7.24（dd, 1H, J=8.3, 1.8 Hz）, 7.48（d, 1H, J=1.8 Hz）, 13.12（br, 1H）。

#### 20 参考例 11

（5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル）酢酸

文献（J. Org. Chem., (1995), 60, 1565-1582）に記載の方法によってtert-ブチル 5-ブロモ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート（粗精製物）を合成し、さらに参考例10

と同様の方法にてメチル化を行い、tert-ブチル 5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートを得た。

続いてtert-ブチル 5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート (1.65 g, 5.04 mmol) の酢酸 (5 mL) 溶液に4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (5 mL, 20.0 mmol) を加え、20-25℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンを加え再び減圧溜去して6-ブロモ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを1.16 g得た。

さらに参考例3、4と同様の操作を行い、(5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)酢酸を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.33 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 7.13 (d, 1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.21 (dd, 1H,  $J=8.3, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.44 (d, 1H,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 13.14 (br, 1H).

#### 参考例12

メチル 3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート

テトラヒドロキノリン (18.0 mL, 143 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に20-25℃で炭酸カリウム (79.3 g, 574 mmol) を加えた後、0℃にてクロロギ酸メチル (33.2 mL, 430 mmol) を滴下し50℃にて6時間攪拌した。反応後、20-25℃まで冷却し、水を加え酢酸エチル/トルエン (1/1) にて抽出した。この有機層を水、2N塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧溜去することによりメチル 3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート (27.2 g, 99%) を得た。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1036、1134、1327、1493、1701

### 参考例 13

メチル 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -カルボキシレート

- 5    メチル 3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -カルボキシレート (4.50 g, 23.5 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に0℃にてN-ブロモスクシイミドを加え20-25℃で3時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。この有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去することによりメチル 6-  
10    ブロモ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -カルボキシレート (6.06 g, 95%) を得た。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1038、1130、1321、1441、1701

### 参考例 14

- 15    メチル 6-ブロモ-8-ニトロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -カルボキシレート

- テトラフルオロホウ酸ニトロニウム (4.06 g, 30.6 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 溶液に、0℃にてメチル 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -カルボキシレート (5.90 g, 21.8 mmol) のア  
20    セトニトリル (100 mL) 溶液を加え、10分間同温で攪拌した。反応後、0℃にて水を加え酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去することでメチル 6-ブロモ-8-ニトロ-3, 4-ジヒドロキノリン-  
      1 (2H) -カルボキシレート (7.19 g、定量的) を得た。

- 25    IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 810、1174、1321、1439、1701

## 参考例 15

8-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-2 (1H)-オン

還元鉄 (24.1 g, 431 mmol) の酢酸 (250 mL) 溶液を約 70°C ま  
 5 で加熱した後、メチル 6-ブロモ-8-ニトロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1  
 (2H)-カルボキシレート (19.4 g, 61.6 mmol) の酢酸 (200 mL)  
 L) 溶液を1時間かけて滴下し、約 80°C にて2時間攪拌した。反応後、20-2  
 5°C に戻した後、セライト (10 g)、酢酸エチル (200 mL) を加え30分攪  
 拌し、セライト濾過を行った。得られた濾液に1N塩酸水溶液 (500 mL) を加  
 10 え、20-25°C で30分攪拌し、酢酸エチルで抽出した。この有機層を水 (2回  
 )、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を  
 減圧留去することで8-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-  
 i j] キノリン-2 (1H)-オン (14.6 g, 94%) を粗精製物として得  
 た。

15 IR (cm<sup>-1</sup>) : 1144、1491、1657、1707、3143

## 参考例 16

tert-ブチル (8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダ  
 ゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H)-イル) アセテート

20 8-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン  
 -2 (1H)-オンに対し、参考例3と同様の操作を行うことでtert-ブチル  
 (8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-  
 i j] キノリン-1 (2H)-イル) アセテートを得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1153、1421、1498、1697、1741

## 参考例 17



(8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H)-イル) 酢酸

tert-ブチル (8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミ  
ダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H)-イル) アセテートに対し、参考  
5 例4と同様の操作を行うことで (8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4  
H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H)-イル) 酢酸を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 980、1217、1240、1624、1718

#### 参考例18

10 (2-オキソ-8-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H)-イル) 酢酸

参考例16にて合成した化合物とフェニルほう酸を用いて参考例7と同様の反応  
を行い、tert-ブチル (2-オキソ-8-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4  
H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H)-イル) アセテートを得  
15 た。

続いて参考例4と同様の操作により (2-オキソ-8-フェニル-5, 6-ジヒ  
ドロ-4H-イミダゾキノリン-1 (2H)-イル) 酢酸を合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1111、1223、1429、1643、1728

#### 20 参考例19

エチル 2- (8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4  
, 5, 1-i j] キノリン-1 (2H)-イル) プロパノエート

参考例15で合成した化合物 (1.00g, 3.95mmol) のN, N-ジメ  
チルホルムアミド (10.0ml) 溶液に炭酸カリウム (819mg, 5.93m  
25 mol)、エチル 2-ブロモプロパノエート (616μL, 4.74mmol)  
を順次加え50℃にて1.5時間攪拌した。反応後、反応液を20-25℃まで冷

却し、0℃にて1N塩酸水溶液に注いだ。酢酸エチル／トルエン（1／1）にて抽出後、有機層を水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去し、エチル 2-（8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1（2H）-イル）プロパノエート  
5 （1.64 g, 定量的）を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1024、1406、1497、1693、1733

#### 参考例20

2-（8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1（2H）-イル）プロピオン酸  
10 -i j]キノリン-1（2H）-イル）プロピオン酸

エチル 2-（8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1（2H）-イル）プロパノエート（1.35 g, 3.82 mmol）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液に水酸化リチウム（275 mg, 11.5 mmol）水溶液（10 mL）を20-25℃にて加え同温で  
15 2.5時間攪拌した。反応後、反応液を氷冷下、1N塩酸水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することで、2-（8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1（2H）-イル）プロピオン酸（815 mg, 6  
20 6%）を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1070、1201、1414、1635、1653

#### 参考例21

8-ブロモ-4-（ヒドロキシメチル）-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-2（1H）-オン  
25 , 5, 1-i j]キノリン-2（1H）-オン

文献（J. Med. Chem. , (1994), 37, 3956-3968）に記

載の方法によって得られるメチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-カルボキシレート塩酸塩を原料とし、参考例 12~15 と同様の操作を行うことでメチル 8-ブロモ-2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-4-カルボキシレートを得た。

- 5     メチル 8-ブロモ-2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-4-カルボキシレート (50.0 mg, 161  $\mu\text{mol}$ )、水素化ほう素ナトリウム (60.8 mg, 1.61  $\text{mmol}$ ) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 懸濁液を 50°C に加熱後、メタノール/テトラヒドロフラン (0.40 mL/0.5 mL) 溶液を 10 分かけて滴下し、同温にて 1
- 10   時間攪拌した。反応後、0°C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を滴下し酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去することで 8-ブロモ-4-ヒドロキシメチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-2 (1H)-オン (48.5 mg, 定量的) を得た。
- 15   IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1066、1196、1398、1487、1684

#### 参考例 22

メチル 8-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-4-カルボキシレート

- 20   メチル 8-ブロモ-2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-4-カルボキシレート (100 mg, 321  $\mu\text{mol}$ ) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に 20-25°C にて炭酸カリウム (66.6 mg, 482  $\mu\text{mol}$ )、よう化メチル (60.0  $\mu\text{L}$ , 964  $\mu\text{mol}$ ) を順次加え、1 時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチル/
- 25   トルエン (1/1) にて抽出した。この有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製することにより、メチル ８－ブロモ－１－メチル－２－オキソ－１，２，５，６－テトラヒドロ－４Ｈ－イミダゾ [４，５，１－*i j*] キノリン－４－カルボキシレート（７７．９ｍｇ，７５％）を得た。

5 IR (cm<sup>-1</sup>) : 1007、1159、1400、1500、1701

### 参考例 23

８－ブロモ－１－メチル－２－オキソ－１，２，５，６－テトラヒドロ－４Ｈ－イミダゾ [４，５，１－*i j*] キノリン－４－カルボン酸

10 メチル ８－ブロモ－１－メチル－２－オキソ－１，２，５，６－テトラヒドロ－４Ｈ－イミダゾ [４，５，１－*i j*] キノリン－４－カルボキシレート（６２．２ｍｇ，１９１μmol）のテトラヒドロフラン（０．６０ｍＬ）－メタノール（０．６０ｍＬ）溶液に水酸化リチウム（１３．７ｍｇ，５７４μmol）水溶液（０．２０ｍＬ）を２０－２５℃にて加え１．５時間攪拌した。反応後、１Ｎ塩酸水  
15 を加え酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去することで８－ブロモ－１－メチル－２－オキソ－１，２，５，６－テトラヒドロ－４Ｈ－イミダゾ [４，５，１－*i j*] キノリン－４－カルボン酸（５５．７ｍｇ，９４％）を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1007、1041、1209、1498、1705

20

### 参考例 24

メチル [５－[（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ]－２－オキソ－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－イミダゾ [４，５，１－*i j*] キノリン－１（２Ｈ）－イル] アセテート

25 文献（国際公開第９０／１５０５８号パンフレット）に記載の方法に従い合成した *tert*-ブチル（２－オキソ－１，２，５，６－テトラヒドロ－４Ｈ－イミ

ダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-5-イル) カルバメート (1.30 g, 4.49 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にブromo酢酸メチル (450  $\mu$ L, 4.70 mmol)、炭酸カリウム (871 mg, 6.30 mmol) を加え、20-25℃で1時間攪拌した後、約50℃で4.5時間攪拌した。反応溶液を氷冷下、5%硫酸水素カリウム水溶液 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチル/トルエン (1/1) で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をヘキサン、ジエチルエーテルで懸濁洗浄し、ろ取し、メチル [5-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-1 (2H)-イル] アセテート (1.02 g, 63%) を得た。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1003, 1246, 1423, 1684, 1743

## 参考例 25

[5-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-1 (2H)-イル] 酢酸メチル [5-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾキノリン-1 (2H)-イル] アセテート (500 mg, 1.38 mmol) のメタノール/テトラヒドロフラン (1/1, 10 mL) 溶液を氷冷し、水酸化ナトリウム (166 mg, 4.15 mmol) と水 (2 mL) を加え、40分間攪拌し、20-25℃にてさらに1時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸水溶液 (5 mL)、水 (5 mL) を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、[5-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-ij] キノリン-1 (2H)-イル] 酢酸 (533 mg, 定量的) を得た。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1157, 1219, 1491, 1635, 1684

## 参考例 26

tert-ブチル (2-アミノ-3-ニトロフェノキシ) アセテート

- 2-アミノ-3-ニトロフェノール (2.51 g, 16.3 mmol) と N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) の混合物に 20-25℃ 攪拌下、炭酸カリウム (3.15 g, 22.8 mmol) と ブロモ酢酸 tert-ブチル (2.55 mL, 17.3 mmol) を加え、20-25℃ で 2 時間半攪拌した。反応液を水に注ぎ、トルエンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製し、3.59 g (82%) の tert-ブチル (2-アミノ-3-ニトロフェノキシ) アセテートを得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1151、1236、1433、1736、3350

## 参考例 27

- tert-ブチル (2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロフェノキシ) アセテート

- tert-ブチル (2-アミノ-3-ニトロフェノキシ) アセテート (2.54 g, 9.47 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に氷冷攪拌下、N-ブロモスクシンイミド (1.77 g, 9.94 mmol) を加えた。反応混合物を氷冷下 1 時間、20-25℃ にて 3 時間攪拌した。反応液を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルを加えて 20-25℃ で 30 分間攪拌後、有機層と水層を分液した。ジエチルエーテル層を水、飽和食塩水の順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧濃縮し、3.26 g (99%) の tert-ブチル (2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロフェノキシ) アセテートを得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1151、1209、1514、1743、3369

## 参考例 28

7-ブロモ-5-ニトロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-3 (4H) -オン  
tert-ブチル (2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロフェノキシ) アセテ  
5 ート (2.33g, 6.71mmol)、p-トルエンスルホン酸1水和物 (100mg,  
0.526mmol) およびトルエン (10mL) の混合物を80℃で2時間攪拌した。  
反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルム  
で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、  
溶媒を減圧濃縮し、1.82g (99%) の7-ブロモ-5-ニトロ-2H-1,  
10 4-ベンズオキサジン-3 (4H) -オンを得た。  
IR (cm<sup>-1</sup>) : 1063、1284、1483、1525、1697

## 参考例 29

5-ニトロ-7-フェニル-2H-1, 4-ベンズオキサジン-3 (4H) -オン  
15 7-ブロモ-5-ニトロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-3 (4H) -オン  
(1.02g, 3.74mmol)、フェニルほう酸 (547mg, 4.49mmol)、炭  
酸カリウム (1.55g, 11.2mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパ  
ラジウム (130mg, 0.112mmol)、1, 4-ジオキサン (10mL) および水  
(2mL) の混合物を2時間還流攪拌した。反応液を20-25℃まで冷却し、水、  
20 クロロホルムを加えて分液した。水層に5%硫酸水素カリウムを加えて酸性にし、  
酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥  
、ろ過後、溶媒を減圧濃縮し、880.5mg (87%) の[(4-アミノ-5-ニ  
トロビフェニル-3-イル) オキシ] 酢酸を得た。

続いて、得られた生成物 (869mg, 3.01mmol)、p-トルエンスルホン酸  
25 1水和物 (90.1mg, 0.474mmol) およびトルエン (15mL) の混合物を1  
時間半還流攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧濃縮し、772mg (95%) の5-ニトロ-7-フェニル-2H-1, 4-ベンズオキサジンを得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1176, 1270, 1336, 1541, 1709

5

### 参考例 30

(2-オキソ-8-フェニル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンズオキサジン-1 (2H)-イル) 酢酸

水素化リチウムアルミニウム (96.8mg, 2.55mmol) のテトラヒドロフラン (3mL) 懸濁液に還流撹拌下、5-ニトロ-7-フェニル-2H-1, 4-ベンズオキサジン-3 (4H)-オン (173mg, 0.638mmol) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液を10分間かけて滴下し、さらに1時間還流した。反応液を氷冷し、水 (0.1mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.1mL)、水 (0.3mL) の順に滴下し、ジエチルエーテルと無水炭酸カリウムを加えて20-25℃で30分間撹拌した。ろ過後、減圧濃縮し、121mgの7-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-5-アミンの粗生成物を得た。

この粗生成物に参考例4の合成の際と同様の操作を行い(2-オキソ-8-フェニル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5, 4-de] [1, 4] ベンズオキサジン-1 (2H)-イル) 酢酸を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1036, 1201, 1336, 1653, 1724

### 参考例 31

tert-ブチル (2-オキソ-9-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5, 1-jk] [1] ベンズアゼピン-1 (2H)-イル) アセテート

文献 (Tetrahedron Lett., (1983), 24, 4711-4



712)

に記載の方法に従い得られる2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズア  
ゼピンを用いて参考例16の化合物を合成した際と同様の方法によりtert-ブ  
チル (9-ブロモ-2-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾベンズ  
5 アゼピン-1 (2H)-イル) アセテートを合成した。

tert-ブチル (9-ブロモ-2-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ  
イミダゾベンズアゼピン-1 (2H)-イル) アセテート (1.84 g, 4.83  
mmol)、フェニルほう酸 (706 mg, 5.79 mmol)、テトラキストリフ  
ェニルホスフィンパラジウム (168 mg, 145  $\mu$ mol) の1, 4-ジオキサ  
10 ン (20 mL) 溶液に炭酸カリウム (2.00 g, 14.5 mmol) の水溶液 (4.0 mL) を加え、窒素置換を行った後、5時間還流下攪拌した。反応液を20  
-25℃まで冷却し、5%炭酸カリウム水溶液、クロロホルムを加えて分液した。  
有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧濃  
縮した。得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンで懸濁させ結晶を濾取するこ  
15 とでtert-ブチル (2-オキソ-9-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒ  
ドロイミダゾ [4, 5, 1-jk] [1] ベンズアゼピン-1 (2H)-イル) ア  
セテート (1.74 g, 95%) を得た。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1153、1234、1481、1701、1741

## 20 参考例32

(2-オキソ-9-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5,  
1-jk] [1] ベンズアゼピン-1 (2H)-イル) 酢酸

tert-ブチル (2-オキソ-9-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒド  
ロイミダゾ [4, 5, 1-jk] [1] ベンズアゼピン-1 (2H)-イル) アセ  
25 テートに参考例4と同様の操作を行い (2-オキソ-9-フェニル-4, 5, 6,  
7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5, 1-jk] [1] ベンズアゼピン-1 (2H

）－イル）酢酸を合成した。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1200、1433、1483、1660、1730

### 参考例 3 3

#### 5 2－ブロモ－N－メチル－N－フェニルアセトアミド

N－メチルアニリン（1.90 mL, 17.5 mmol）、トリエチルアミン（2.44 mL, 17.5 mmol）の酢酸エチル（40 mL）溶液に0℃にてブロモアセチルブロミド（1.52 mL, 17.5 mmol）の酢酸エチル（40 mL）溶液を加え、20－25℃にて30分攪拌した。反応後、ろ過し、溶媒を減圧留  
10 去することで2－ブロモ－N－メチル－N－フェニルアセトアミド（4.60 g, 定量的）を得た。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1109、1375、1593、1624、1683

### 参考例 3 4

#### 15 2－ブロモ－2, 2－ジフルオロ－N－メチル－N－フェニルアセトアミド

N－メチルアニリン（560  $\mu\text{L}$ , 5.17 mmol）、トリエチルアミン（721  $\mu\text{L}$ , 5.17 mmol）の酢酸エチル（10 mL）溶液に0℃にてブロモ（ジフルオロ）アセチルクロライド（1.00 g, 5.17 mmol）の酢酸エチル（10 mL）溶液を加え、20－25℃にて1.5時間攪拌した。反応後、ろ過し  
20 、溶媒を減圧留去することで2－ブロモ－2, 2－ジフルオロ－N－メチル－N－フェニルアセトアミド（1.41 g, 定量的）を得た。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 933、1103、1144、1497、1684

### 参考例 3 5

25 *tert*－ブチル [2－オキソ－5－（4, 4, 5, 5－テトラメチル－1, 3, 2－ジオキサボラン－2－イル）－1, 3－ベンズオキサゾール－3（2*H*）－

イル] アセテート

参考例 3 で合成した化合物 (5.00 g, 15.2 mmol)、ビス (ピナコラ  
ト) ジボロン (4.26 g, 16.8 mmol)、酢酸カリウム (2.25 g, 2  
2.9 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (1.03 g, 3.67 mmol)  
5 1) と 1,4-ジオキサソ (95 mL) の混合物に 20-25℃ で攪拌下、トリス  
(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (699.5 mg, 0.764 mmol)  
を加え、その後 24 時間加熱還流した。反応液を 20-25℃ まで冷却し  
た後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水  
、飽和食塩水の順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシ  
10 リカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1 ~ 5/1)  
で精製し、*tert*-ブチル [2-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,  
2-ジオキサボラン-2-イル)-1,3-ベンズオキサゾール-3  
(2*H*)-イル] アセテート (4.46 g, 78%) を得た。

#### 15 参考例 36

*N*-メチル-2-[2-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,  
2-ジオキサボラン-2-イル)-1,3-ベンズオキサゾール-3 (2*H*)-イル]  
-*N*-フェニルアセトアミド

実施例 27 で得た化合物を出発原料とし、参考例 35 と同様の方法によって合成  
20 した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 704、1140、1458、1666、1786

#### 参考例 37

(5-クロロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3 (2*H*)-イル) 酢  
25 酸

5-クロロ-1,3-ベンズオキサゾール-2 (3*H*)-オンを出発原料とし、

参考例 3、参考例 4 と同様の操作を行い合成した。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 798、1240、1724、1774、3064

### 参考例 38

- 5 (5-シアノ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) 酢酸

4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾニロリルを出発原料とし、実施例 28、参考例 2~4 と同様の操作を行い合成した。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 673、1243、1490、1730、3084

10

### 実施例 1

2-(2-オキソ-5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル)-N, N, -ジプロピルアセトアミド

- 参考例 5 で合成した化合物 (269mg, 1.00mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0mL) 溶液に 20-25℃ で 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (230mg, 1.20mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (135mg, 1.00mmol)、ジプロピルアミン (137 $\mu$ L, 1.00mmol) を順次加え 20-25℃ にて 3 時間攪拌した。反応後、反応液に水を加え酢酸エチル/トルエン (1/1) 混合溶媒で抽出した。この有機層を水、5%硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製することにより、2-(2-オキソ-5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル)-N, N, -ジプロピルアセトアミド (219mg, 62%) を得た。
- 25

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1147、1485、1647、1772、1790

## 実施例 2

3- [2- (3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル) -2-オキシエチル]  
]-5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3H) -オン

5 参考例 5 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1022、1387、1487、1643、1784

## 実施例 3

3- [2- (3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) -2-オキシエ  
10 チル]-5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3H) -オン

参考例 5 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1251、1448、1481、1649、1778

## 実施例 4

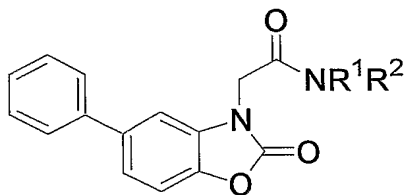
15 メチル 3- {メチル [ (5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)  
) -イル) アセチル] アミノ} ベンゾエート

参考例 5 で合成した化合物 (1.08 mg, 4.00 mmol) のジクロロメタ  
ン (15 mL) 懸濁溶液に 20-25°C でオキサリルクロライド (384  $\mu\text{L}$ , 4  
.40 mmol) を加えた後さらに N, N-ジメチルホルムアミドを 1 滴加え、1  
20 時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、トルエンを加え再び減圧溜去した。さ  
らに真空ポンプにて十分溶媒を取り除いた後、テトラヒドロフラン (10 mL) を  
加え酸クロライド溶液を調製した。メチル 3- (メチルアミノ) ベンゾエート (793 mg, 4.80 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に調製し  
た酸クロライド溶液を 20-25°C で滴下し、30 分攪拌した。反応後、水を加え  
25 酢酸エチルで抽出した。この有機層を 1 N 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄してから  
無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～1／1）で精製することにより、メチル 3- {メチル [（5-フェニル-1, 3-ベンズオキサゾール-3（2H）-イル）アセチル] アミノ} ベンゾエート（1.37 g, 82%）を得た。

5 IR (cm<sup>-1</sup>) : 1086、1242、1483、1672、1774

参考例5で合成した化合物から、実施例1または実施例4と同様の方法で、実施例5-25の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
5	Me	Ph	1120、1385、1485、1662、1778
6	Me		1039、1383、1485、1674、1782
7	Me		1022、1248、1508、1670、1770
8	Me		1020、1250、1481、1672、1770
9	Me		1090、1250、1483、1670、1768
10	Me		1020、1250、1383、1483、1664
11	Me		920、1120、1387、1481、1657
12	Me		1124、1244、1483、1655、1778
13	Me		1082、1381、1483、1714、1770
14	Me		1020、1442、1479、1658、1778
15	Me		1392、1484、1600、1650、1783
16	Me		925、1486、1521、1646、1785

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
17	Me	2-Py	1022、1252、1589、1670、1772
18	Me	3-Py	1097、1381、1485、1670、1780
19	Me	シクロヘキシル	1097、1238、1485、1643、1778
20	Me	Bn	1026、1483、1649、1749、1768
21	Et	Ph	1018、1257、1487、1664、1776
22	Et	3-Py	1020、1284、1653、1670、1792
23	Et	Bn	1247、1392、1483、1646、1768
24	Pr	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OMe	1252、1390、1483、1647、1782
25	i-Pr	Ph	1252、1481、1653、1670、1794

## 実施例 26

5 N-メチル-2-(5-ニトロ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド

参考例 6 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1338、1485、1522、1664、1790

## 実施例 27

10 2-(5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

参考例 4 で合成した化合物 (10.0 g, 36.8 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に 20-25℃ で N-メチルアニリン (4.78 mL, 44.1 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (9.07 g, 47.3 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.97 g, 36.8 mmol) を順次加え、16 時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチル/トルエン (1/1) 混合溶媒で抽出した。この有機層を水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留



去して得られた残渣を2-プロパノールを用いて再結晶することにより2-(5-  
ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メ  
チル-N-フェニルアセトアミド(11.1g, 84%)を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1120、1377、1483、1666、1772

5

#### 実施例28

N-メチル-2-(2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド

窒素気流下10%パラジウム炭素(3.00mg)のメタノール(1.0mL)  
10 溶液中に実施例27で合成した化合物(36.6mg, 0.101mmol)のメ  
タノール(3.0mL)溶液を加え、水素雰囲気下にて20-25℃で2時間攪拌  
した。セライト濾過の後、減圧留去することでN-メチル-2-(2-オキソ-1  
, 3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド(3  
0.7mg, 100%)を得た。

15 IR (cm<sup>-1</sup>) : 1020、1240、1489、1670、1767

#### 実施例29

N-メチル-2-(2-オキソ-5-ピリジン-3-イル-1, 3-ベンズオキサ  
ゾール-3(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド

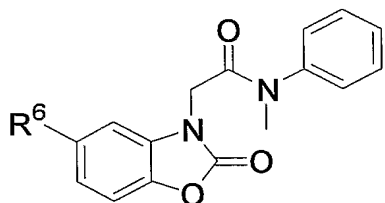
20 実施例27で合成した化合物(1.08g, 3.00mmol)、3-ピリジン  
ほう酸(443mg, 3.60mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパ  
ラジウム(104mg, 90.0μmol)の1,4-ジオキサン(30mL)溶  
液に炭酸カリウム(1.24g, 9.00mmol)の水溶液(6.0mL)を加  
え、2時間還流下攪拌した。反応後、0℃にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液/酢  
25 酸エチルの混合溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で  
洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去して得

られた残渣を2-プロパノールを用いて再結晶することによりN-メチルー2-(2-オキソ-5-ピリジン-3-イル-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド(746mg, 69%)を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1022、1246、1483、1657、1780

5

実施例27で合成した化合物から、実施例29と同様の方法で、実施例30-37の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
30	OMe	1020、1379、1483、1670、1778
31	MeO	1020、1387、1489、1670、1772
32	CF <sub>3</sub>	1016、1381、1489、1651、1788
33	NHBoc	1018、1157、1238、1666、1766
34	Me <sub>2</sub> N	1232、1386、1490、1673、1762
35	2-Py	1080、1387、1587、1660、1786
36	4-Py	1016、1383、1485、1668、1780
37	3-チエニル	1022、1371、1490、1658、1774

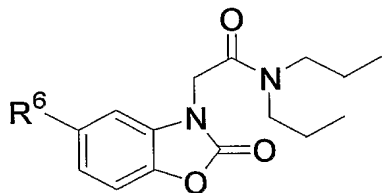
#### 10 実施例38

2-[5-(4-アミノフェニル)-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]-N-メチルーN-フェニルアセトアミド塩酸塩

実施例 33 で合成した化合物 (40.0 mg, 85.0  $\mu\text{mol}$ ) の 1,4-ジオキサン (0.20 mL) 溶液に、4N 塩酸 / 1,4-ジオキサン (0.15 mL) を加え、50°C で 2 時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルで懸濁洗浄し、ろ取、乾燥し、2-[5-(4-アミノフェニル)-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド塩酸塩 (33.0 mg、96%) を得た。

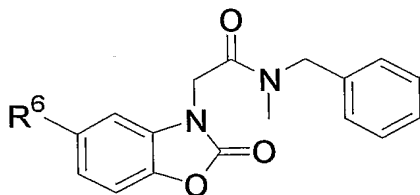
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1120、1243、1382、1483、1774

参考例 3 で合成した化合物から、参考例 4、実施例 1 および実施例 29 と同様の方法で、実施例 39-41 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>6</sup>	IR( $\text{cm}^{-1}$ )
39	NHBoc 	1155, 1234, 1484, 1648, 1778
40	Me <sub>2</sub> N 	1018, 1234, 1488, 1608, 1770
41	3-チエニル	1018, 1147, 1234, 1646, 1770

参考例 3 で合成した化合物から、参考例 4、実施例 1 および実施例 29 と同様の方法で、実施例 42-45 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
42		1160, 1240, 1484, 1646, 1785
43		1243, 1488, 1610, 1648, 1781
44	4-Py	1030, 1485, 1597, 1647, 1792
45	3-チエニル	1253, 1380, 1494, 1648, 1785

#### 実施例 4 6

2- [5- (4-アミノフェニル) -2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル] -N-ベンジル-N-メチルアセトアミド塩酸塩

実施例 4 2 で合成した化合物から、実施例 3 8 と同様の方法で、2- [5- (4-アミノフェニル) -2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル] -N-ベンジル-N-メチルアセトアミド塩酸塩を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1024、1251、1484、1652、1770

10

#### 実施例 4 7

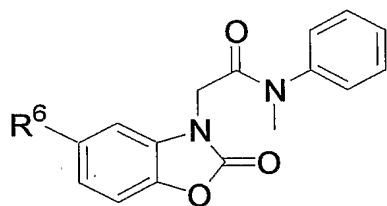
2- (5-アニリノ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) -N-メチル-N-フェニルアセトアミド

トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (22.9 mg, 25.0 μmol)、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9'-ジメチルキサンテン (43.4 mg, 75.0 μmol) のトルエン (4.0 mL) 溶液を窒素置換後、30℃にて30分攪拌した。反応溶液を20-25℃に戻した後、実施例 2 7 で

合成した化合物 (181 mg, 500  $\mu$ mol)、炭酸セシウム (228 mg, 700  $\mu$ mol)、アニリン (68.3  $\mu$ L, 750  $\mu$ mol) を加え、窒素置換を行い5時間、還流下攪拌した。反応後、反応液を20–25℃まで冷却し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗淨してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、2-(5-アニリノ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド (88.0 mg, 47%) を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1020、1387、1489、1595、1757

実施例27で合成した化合物から、実施例47と同様の方法で、実施例48および実施例49の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
48		1227, 1392, 1495, 1655, 1768
49		1018, 1491, 1581, 1627, 1770

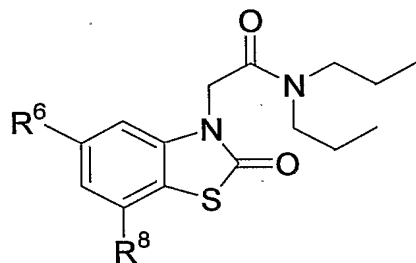
#### 実施例50

N-メチル-2-(2-オキソ-5-フェノキシ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド

フェノール (188 mg, 2.00 mmol) のピリジン (2.0 mL) 溶液に  
 実施例 27 で合成した化合物 (181 mg, 0.500 mmol)、炭酸カリウム  
 (415 mg, 3.00 mmol)、酸化銅 (II) (199 mg, 2.50 mmol)  
 1) を加え、窒素置換を行った後、11 時間還流下撈拌した。反応後、反応液を 2  
 5 0-25℃まで冷却し、クロロホルムで希釈した後、濾過した後、濾液に水を加え  
 、クロロホルムにて抽出した。この有機層を 2 N 塩酸水溶液で洗浄してから、無水  
 硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカ  
 ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製すること  
 により、N-メチル-2-(2-オキソ-5-フェノキシ-1,3-ベンズオキサ  
 10 ザゾール-3(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド (100 mg, 53%)  
 を得た。

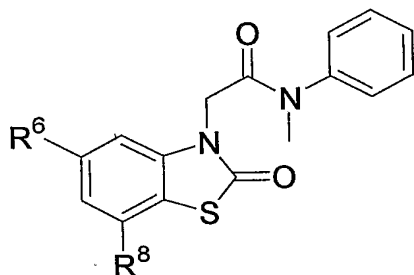
IR (cm<sup>-1</sup>) : 1016、1387、1487、1664、1778

参考例 8 または参考例 9 で合成した化合物から、実施例 1 および実施例 29 と同  
 15 様の方法で、実施例 51-54 の化合物を得た。



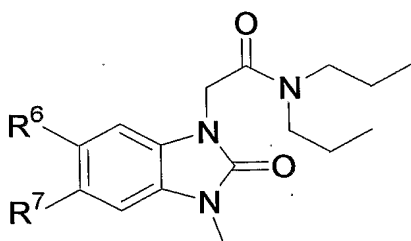
実施例番号	R <sup>6</sup>	R <sup>8</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
51	Br	H	1234、1325、1471、1643、1695
52	H	Br	1145、1236、1456、1641、1695
53	Ph	H	1232、1336、1467、1635、1687
54	H	Ph	1144、1236、1470、1643、1680

参考例 8 または参考例 9 で合成した化合物から、実施例 1 および実施例 2 9 と同様の方法で、実施例 5 5 – 5 8 の化合物を得た。



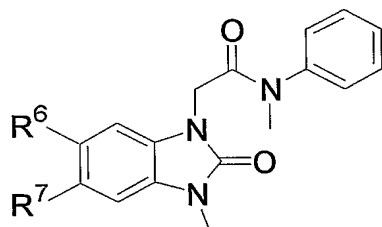
実施例番号	R <sup>6</sup>	R <sup>8</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
55	Br	H	1331、1470、1583、1660、1684
56	H	Br	1313、1465、1589、1662、1684
57	Ph	H	1118、1330、1495、1593、1670
58	H	Ph	1322、1429、1495、1593、1664

5 参考例 1 0 または参考例 1 1 で合成した化合物から、実施例 1 および実施例 2 9 と同様の反応を行い、実施例 5 9 および実施例 6 0 の化合物を得た。



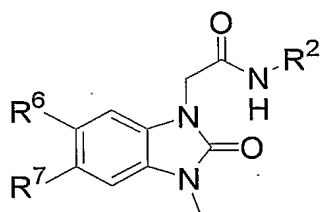
実施例番号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
59	H	Ph	1232、1396、1449、1653、1712
60	Ph	H	1230、1406、1440、1647、1712

参考例 1 0 または参考例 1 1 で合成した化合物から、実施例 1 および、実施例 2 9 または実施例 4 7 と同様の方法で、実施例 6 1 – 6 6 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
61	H	Ph	1389、1435、1489、1672、1716
62	Ph	H	1389、1441、1495、1670、1695
63	H	3-Py	1290、1392、1490、1670、1720
64	3-Py	H	1118、1425、1493、1659、1697
65	H		1389、1497、1579、1655、1713
66		H	1313、1390、1504、1662、1695

参考例 10 または参考例 11 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4、および実施例 29 と同様の方法で、実施例 67 - 69 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
67		H	Ph	1249、1444、1529、1651、1724
68		Ph	H	1168、1259、1439、1649、1716
69		Ph	H	1238、1438、1662、1691、1710



1-[(2-oxo-2-piperidin-1-ylethyl)-8-phenyl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-one]

参考例18で合成した化合物から実施例1と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1011, 1228, 1498, 1643, 1697

5

#### 実施例71

1-[2-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)-2-oxoethyl]-8-phenyl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-one

10 参考例18で合成した化合物から実施例1と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1105, 1230, 1435, 1641, 1720

#### 実施例72

1-[2-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-oxoethyl]-8-phenyl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-one

参考例18で合成した化合物から実施例1と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1412, 1464, 1491, 1654, 1704

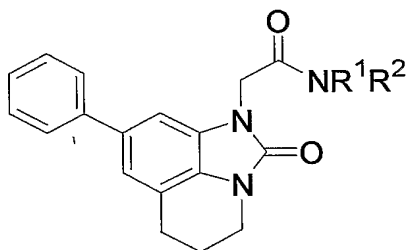
#### 20 参考例73

1-[2-(2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-2-oxoethyl]-8-phenyl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-one

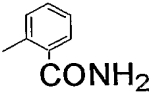
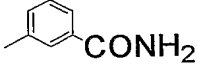
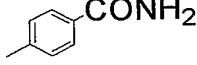
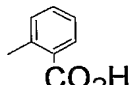
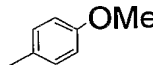
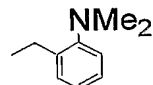
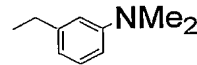
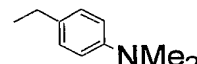
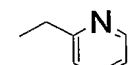
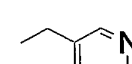
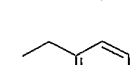
参考例18で合成した化合物から実施例4と同様の方法で合成した。


25 IR (cm<sup>-1</sup>) : 1257, 1394, 1429, 1490, 1670

参考例 18 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 74-109 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
74	H	Ph	1196、1238、1497、1558、1687
75	H		972、1230、1423、1662、1713
76	Me	Ph	1122、1230、1423、1666、1713
77	Me		970、1284、1489、1674、1693
78	Me		1120、1238、1425、1662、1691
79	Me		1018、1280、1492、1591、1674
80	Me		1012、1284、1425、1670、1695
81	Me		1103、1491、1660、1676、1705
82	Me		1065、1234、1488、1653、1691
83	Me		970、1016、1421、1674、1693
84	Me		1290、1421、1493、1676、1705
85	Me		972、1103、1423、1662、1705
86	Me		974、1275、1425、1659、1701

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
87	Me	 CONH <sub>2</sub>	1234、1383、1425、1491、1662
88	Me	 CONH <sub>2</sub>	1107、1383、1645、1674、1697
89	Me	 CONH <sub>2</sub>	1387、1429、1492、1666、1700
90	Me	 CO <sub>2</sub> H	1132、1232、1383、1491、1699
91	Me	 OMe	972、1228、1491、1655、1695
92	Me	 NMe <sub>2</sub>	1105、1236、1490、1646、1700
93	Me	 NMe <sub>2</sub>	1427、1494、1604、1654、1691
94	Me	 NMe <sub>2</sub>	1429、1496、1521、1658、1712
95	Me	2-Py	974、1134、1313、1660、1697
96	Me	3-Py	972、1232、1423、1666、1709
97	Me	4-Py	970、1238、1429、1587、1672
98	Me		1101、1238、1423、1650、1697
99	Me		1236、1419、1496、1643、1704
100	Me		1288、1415、1496、1652、1708

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
101	Me	Bn	1124, 1236, 1493, 1653, 1693
102	Me	シクロヘキシル	1146, 1230, 1495, 1643, 1716
103	Me		1084, 1230, 1495, 1649, 1713
104	Et	Ph	1132, 1230, 1423, 1664, 1713
105	Et	Bn	975, 1261, 1425, 1652, 1704
106	Et	3-Py	1136, 1281, 1425, 1670, 1713
107	Pr	Pr	1101, 1230, 1495, 1649, 1705
108	Pr	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OMe	1446, 1494, 1649, 1689, 1706
109	i-Pr	Ph	1117, 1298, 1425, 1659, 1689

## 実施例 110

2-(8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1(2H)-イル)-N, N-ジプロピルアセトアミド

参考例 17 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 978, 1232, 1409, 1641, 1707

## 実施例 111

10 2-(8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

参考例 17 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 970, 1103, 1504, 1662, 1705

## 15 実施例 112

N-ベンジル-2-(8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダ

ゾ [4, 5, 1-*ij*] キノリン-1 (2H) -イル) -N-メチルアセトアミド

参考例 17 で合成した化合物から実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1016、1232、1408、1655、1695

#### 5 実施例 113

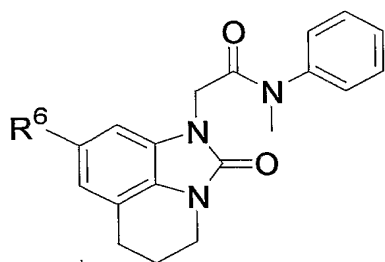
N-メチル-2-(2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-*ij*] キノリン-1 (2H) -イル) -N-フェニルアセトアミド

実施例 111 で合成した化合物から実施例 28 と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 970、1099、1421、1660、1699

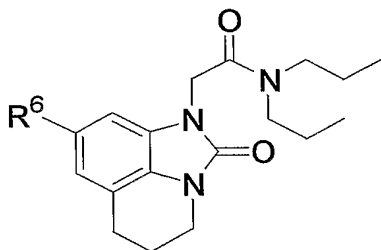
10


実施例 111 で合成した化合物から、実施例 29 と同様の方法で、実施例 114-122 の化合物を得た。



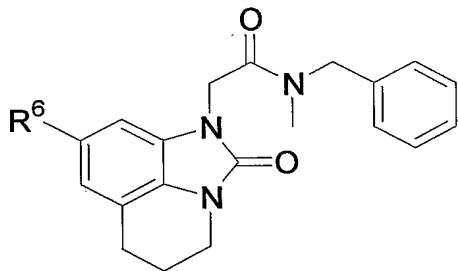
実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
114		972, 1236, 1491, 1660, 1705
115		1034, 1242, 1425, 1487, 1668
116		1072, 1117, 1329, 1660, 1716
117		974, 1065, 1323, 1660, 1709
118		1124, 1419, 1504, 1670, 1689
119	2-Py	1126, 1230, 1425, 1666, 1705
120	3-Py	974, 1421, 1491, 1659, 1691
121	4-Py	974, 1234, 1497, 1662, 1709
122	3-チエニル	971, 1427, 1494, 1662, 1704


参考例 16 で合成した化合物から、参考例 4、実施例 1 または実施例 4、および実施例 29 と同様の方法で、実施例 123 - 127 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
123	2-Py	974, 1228, 1437, 1643, 1701
124	3-Py	1147, 1228, 1414, 1643, 1691
125	4-Py	1147, 1230, 1412, 1647, 1705
126	Me <sub>2</sub> N- 	1230, 1504, 1608, 1652, 1700
127	3-チエニル	1145, 1230, 1508, 1652, 1704

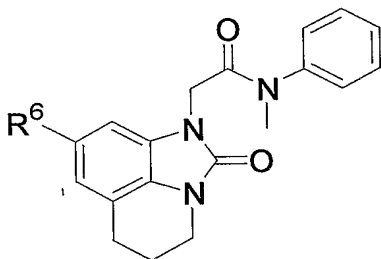
参考例 16 で合成した化合物から、参考例 4、実施例 1 または実施例 4、および実施例 29 と同様の方法で、実施例 128 - 132 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
128	2-Py	1113, 1230, 1466, 1643, 1713
129	3-Py	1111, 1240, 1433, 1651, 1682
130	4-Py	991, 1105, 1497, 1647, 1716
131	Me <sub>2</sub> N- 	1118, 1427, 1506, 1662, 1691
132	3-チエニル	1097, 1409, 1508, 1654, 1700

実施例 111 で合成した化合物から、実施例 47 と同様の方法で、実施例 133

ー 1 3 5 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
133		974, 1124, 1493, 1668, 1691
134		1122, 1327, 1429, 1581, 1647
135		1122, 1423, 1486, 1656, 1712

#### 実施例 1 3 6

- 5 N-メチルー2-(2-オキソ-8-フェノキシ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1(2H)-イル)-N-フェニルアセトアミド

実施例 1 1 1 で合成した化合物から実施例 5 0 と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 957、1124、1209、1423、1674

10

#### 実施例 1 3 7

2-(8-ブロモ-2-オキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-i j]キノリン-1(2H)-イル)-N-メチルーN-フェニルプロパンアミド

- 15 参考例 2 0 で合成した化合物から実施例 4 と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52 (d, 3H, J=7.1 Hz), 2.02



(quintet, 2H,  $J=5.9$  Hz), 2.78 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz), 3.25 (s, 3H), 3.59–3.53 (m, 1H), 3.70–3.64 (m, 1H), 5.23 (q, 1H,  $J=7.1$  Hz), 7.00–6.97 (m, 3H), 7.24 (d, 1H,  $J=1.1$  Hz), 7.37–7.33 (m, 3H),

### 実施例 138

2-[(8-ブromo-2-oxo-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-2,2-ジフルオロ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド]

参考例 15 および参考例 34 で合成した化合物から、参考例 3 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 (d, 2H,  $J=7.7$  Hz), 2.05 (quintet, 2H,  $J=5.8$  Hz), 2.75 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz), 3.40 (s, 3H), 3.77 (t, 2H,  $J=5.8$  Hz), 7.00 (s, 2H), 7.10 (t, 1H,  $J=7.2$  Hz), 7.19 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz), 7.24 (d, 2H,  $J=7.7$  Hz).

### 実施例 139

2-[8-ブromo-4-(ヒドロキシメチル)-2-oxo-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

参考例 21 で合成した化合物 (43.5 mg, 154  $\mu\text{mol}$ ) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液に、20–25 °C にて炭酸カリウム (31.9 mg, 230  $\mu\text{mol}$ )、参考例 33 で合成した化合物 (45.6 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.50 mL) 溶液を加え、50

℃にて1.5時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチル／トルエン（1／1）にて抽出した。この有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（クロロホルム／メタノール＝30／1）で精製することにより、2-  
 5 [8-ブロモ-4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド（22.7mg, 34%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.93-1.85 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.  
 10 .95-3.79 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.97 (dd, 1H, J=9.9Hz, 3.6Hz), 6.87 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, J=1.4Hz), 7.34 (d, 2H, J=7.2Hz), 7.43 (t, 1H, J=7.4Hz), 7.51 (t, 2H, J=7.8Hz) .

15

#### 実施例140

2-[4-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-8-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

20 実施例139で合成した化合物とから実施例29と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.97-1.89 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.  
 99-3.84 (m, 2H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.23 (dd, 1H, J=10.1Hz, 3.4Hz), 6.91 (s,  
 25 , 1H), 7.09 (d, 1H, J=1.0Hz), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.43 (t, 3H, J=4.1Hz), 7.54-7.48 (m, 4H)

## 実施例 1 4 1

8-ブロモ-N, 1-ジメチル-2-オキソ-N-フェニル-1, 2, 5, 6-テ  
5   トラヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-4-カルボキシアミ  
ド

参考例 2 3 で合成した化合物から実施例 4 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7. 53-7. 49 (m, 4H), 1. 90-1.  
81 (m, 1H), 2. 18-2. 09 (m, 1H)、2. 70 (dt, 1H, J  
10 = 16. 4 Hz, 4. 2 Hz), 3. 01-2. 93 (m, 1H), 4. 87 (d  
d, 1H, J = 5. 4 Hz, 3. 3 Hz), 6. 95 (s, 1H), 7. 00 (s  
, 1H), 7. 43-7. 39 (m, 1H), 7. 53-7. 49 (m, 4H).

## 実施例 1 4 2

15   N, 1-ジメチル-2-オキソ-N-フェニル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-  
4H-イミダゾ [4, 5, 1-i j] キノリン-4-カルボキシアミド

実施例 1 4 1 で合成した化合物から実施例 2 8 と同様の方法により得た。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1005、1119、1342、1659、1693

## 20   実施例 1 4 3

tert-ブチル (1- {2- [メチル (フェニル) アミノ] -2-オキソエチ  
ル} 2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ [4, 5, 1-  
i j] キノリン-5-イル) カルバメート

参考例 2 5 で合成した化合物を原料とし実施例 2 7 と同様の方法で合成した。

25   IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1166、1284、1425、1496、1689

## 実施例 144

2-[5-(ジエチルアミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ  
[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニル  
アセトアミド

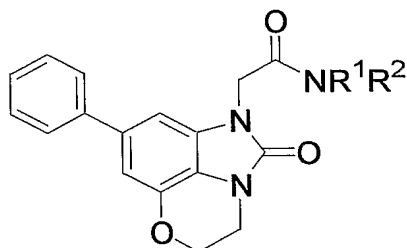
- 5 実施例 143 で合成した化合物 (145 mg, 0.330 mmol) の 1,4-  
ジオキサン (0.50 mL) 溶液に、4N 塩酸 / 1,4-ジオキサン (0.45 mL)  
を加え、50℃で2.5時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、ジエチル  
エーテルで懸濁洗浄し、ろ取、乾燥し、2-(5-アミノ-2-オキソ-5,6-  
ジヒドロ-4H-イミダゾ [4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-  
10 N-メチル-N-フェニルアセトアミド塩酸塩 (91.0 mg, 73%) を得た。

続いて、得られた化合物 (30.0 mg, 80.0 μmol) のメタノール (0.  
30 mL) 溶液に、アセトアルデヒド (約 50 μL)、シアノ水素化ホウ素ナト  
リウム (10.0 mg, 160 μmol) を加え、20-25℃で4時間攪拌した  
。10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水  
15 で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧留去し、2-[5  
-(ジエチルアミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ [4,5  
, 1-ij]キノリン-1(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトア  
ミド (28.0 mg, 9.1%) を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1390、1425、1496、1654、1708

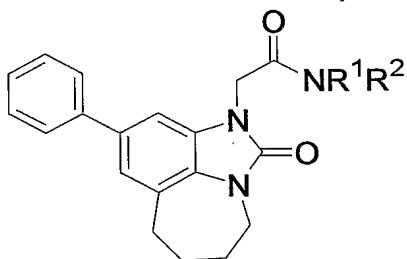
20

参考例 30 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実  
施例 145-147 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
145	Me	Ph	966、1284、1495、1662、1718
146	Me	Bn	966、1007、1194、1653、1728
147	Pr	Pr	1147、1194、1410、1624、1718

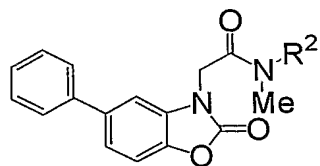
参考例 3 2 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 1 4 8 - 1 5 0 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
148	Me	Ph	1122、1265、1425、1660、1705
149	Me	Bn	1119、1352、1483、1655、1705
150	Pr	Pr	1147、1232、1487、1651、1713

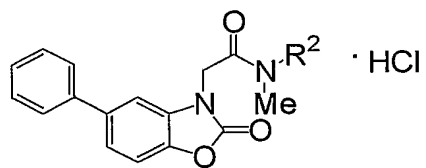
5

参考例 5 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 1 5 1 - 1 5 8 の化合物を得た。



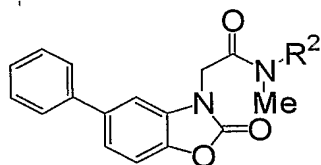
実施例番号	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
151		694、756、1483、1662、1778
152		698、756、1481、1670、1772
153		692、758、1483、1676、1778
154		692、756、1481、1666、1778
155		692、756、1113、1666、1772
156		692、758、1481、1649、1786
157		690、758、1483、1645、1787
158		687、756、1383、1674、1767

参考例 5 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 159-160 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
159		692、766、1483、1662、1768
160		694、760、1483、1664、1770

参考例 5 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 161 - 168 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
161		692、758、1483、1659、1767
162		692、760、1250、1633、1780
163		692、758、1383、1630、1780
164		696、758、1483、1651、1774
165		696、758、1483、1651、1765
166		692、758、1649、1664、1786
167		692、756、1657、1672、1765
168		760、1381、1485、1624、1776



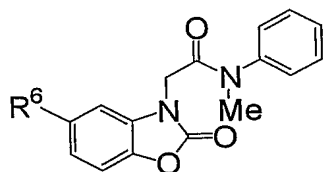
## 実施例 169

*N*-(ヒドロキシエチル)-2-(2-オキソ-5-フェニル-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル)-*N*-フェニルアセトアミド

参考例5で合成した化合物から、実施例1と同様の方法で合成した。

5 IR (cm<sup>-1</sup>) : 696、1022、1387、1674、1780

実施例27で合成した化合物から、実施例29と同様の方法で、実施例170-175の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
170		704、808、1493、1676、1778
171		700、818、1493、1657、1780
172		696、814、1481、1676、1782
173		696、820、1489、1676、1780
174		692、1151、1489、1662、1774
175		660、1151、1306、1668、1770

## 実施例 176

*N*-メチル-2-[2-オキソ-5-(1,3-チアゾール-5-イル)-1,3-

ーベンズオキサゾールー3 (2H) -イル] -N-フェニルアセトアミド

実施例27で合成した化合物 (50.0 mg, 138  $\mu$ mol)、5-(トリブチルスタニル)-1,3-チアゾール (62.2 mg, 166  $\mu$ mol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (8.00 mg, 6.92  $\mu$ mol) のトルエン (2.0 mL) 溶液を2時間還流下撹拌した。反応後、0℃にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液/酢酸エチルの混合溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/11) で精製することにより、N-メチルー2-[2-オキソ-5-(1,3-チアゾール-5-イル)-1,3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル] -N-フェニルアセトアミド (22.7 mg, 45%) を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 696、1240、1377、1660、1774

#### 15 実施例177

N-メチルー2-[2-オキソ-5-(フェニルスルホニル)-1,3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル] -N-フェニルアセトアミド

実施例27で合成した化合物 (361 mg, 1.00 mmol) のジメチルホルムアミド (3.0 mL) 溶液にベンゼンスルフィン酸・ナトリウム塩 (263 mg, 1.00 mmol)、よう化銅 (286 mg, 1.50 mmol) を室温にて加え、110~120℃にて18時間撹拌した。反応後、反応液を室温まで冷却し、水中に注ぎ、酢酸エチル/トルエン (1/1) にて抽出した。この有機層を水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧留去し、粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) にて精製することにより N-メチルー2-[2-オキソ-5-(フェニルスルホニル)-1,3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル] -N-フェニルアセトアミド

ミド (13.0 mg, 3%) を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 621, 727, 1306, 1680, 1792

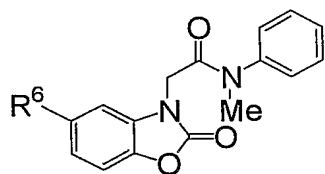
#### 実施例 178

- 5 2- [5- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2-オキソ-1, 3ベンズ  
オキサゾール-3 (2H) -イル] -N-メチル-N-フェニルアセトアミド

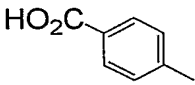
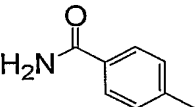
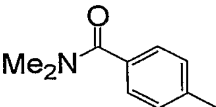
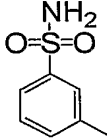
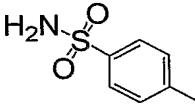
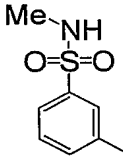
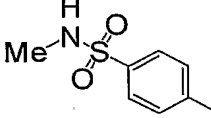
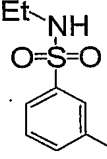
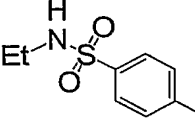
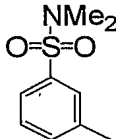
参考例 36 で合成した化合物 (50.0 mg, 122 μmol)、1-ブromo-  
4- (ジフルオロメトキシ) ベンゼン (20.1 μL, 147 μmol)、テトラ  
キストリフェニルホスフィンパラジウム (7.08 mg, 6.12 μmol) の 1  
10 , 4-ジオキサン (2.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (50.8 mg, 367 μm  
ol) の水溶液 (0.40 mL) を加え、2 時間還流下攪拌した。反応後、0℃に  
て水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから  
、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧留去し、粗精製  
物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製す  
15 ることにより 2- [5- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2-オキソ-  
1, 3ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル] -N-メチル-N-フェニルアセ  
トアミド (21.1 mg, 41%) を得た。

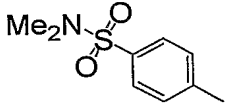
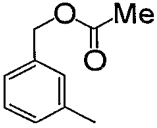
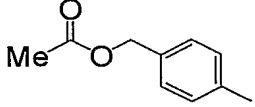
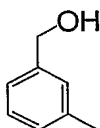
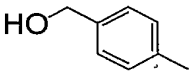
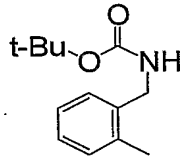
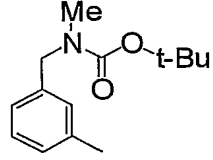
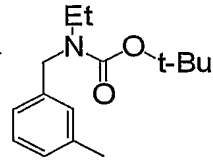
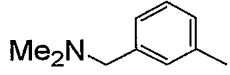
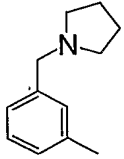
IR (cm<sup>-1</sup>) : 696, 1111, 1495, 1674, 1774

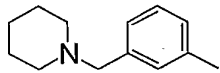
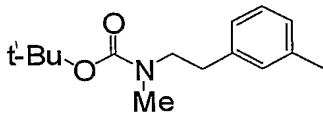
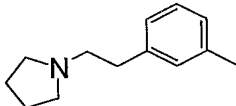
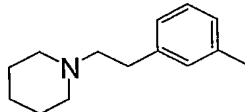
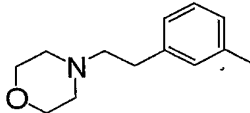
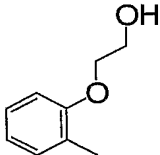
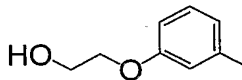
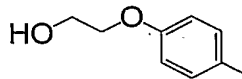
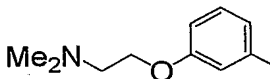
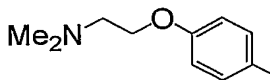
- 20 参考例 36 で合成した化合物から、実施例 178 と同様の方法で、実施例 179  
-290 の化合物を得た。

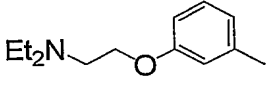
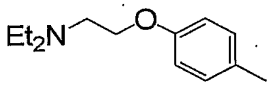
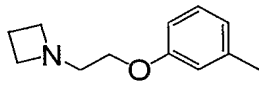
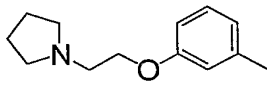
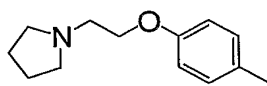
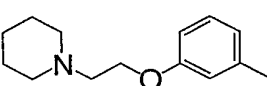
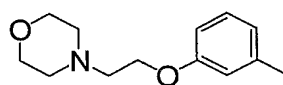
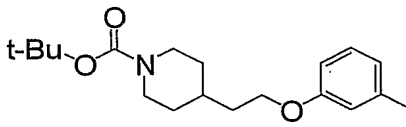
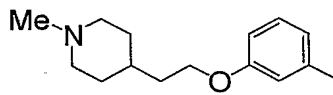
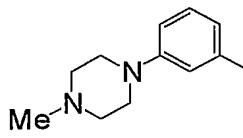


実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
179		694、740、1385、1664、1765
180		692、764、1493、1664、1778
181		700、746、1483、1666、1775
182		690、781、1020、1660、1782
183		694、1254、1670、1757、3304
184		700、1113、1595、1767、3369
185		698、1227、1493、1670、3296
186		661、1163、1238、1680、1772
187		708、822、1254、1674、1778
188		694、1151、1660、1705、1782
189		694、769、1099、1666、1778
190		694、1385、1483、1660、1778

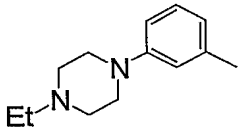
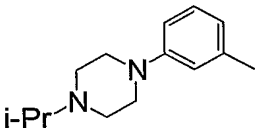
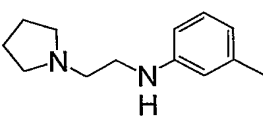
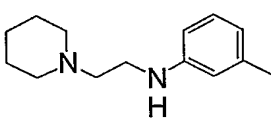
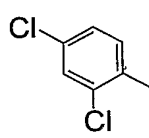
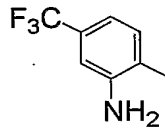
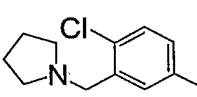
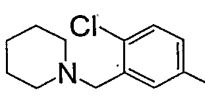
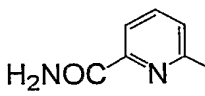
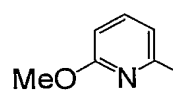
実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
191		769、1105、1236、1711、1782
192		706、1489、1657、1678、1770
193		766、1387、1487、1659、1786
194		690、1169、1385、1657、1763
195		815、1165、1325、1655、1782
196		696、1325、1479、1657、1751
197		692、1163、1319、1655、1778
198		700、1153、1335、1659、1768
199		663、1313、1487、1659、1784
200		715、1167、1336、1660、1782

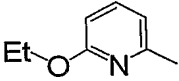
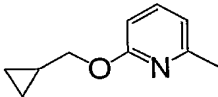
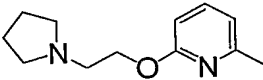
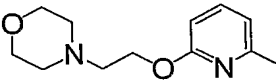
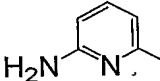
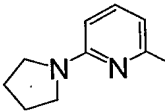
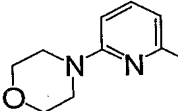
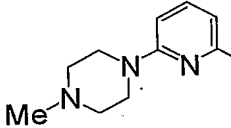
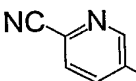
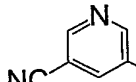
実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
201		696、1163、1331、1672、1782
202		692、741、1236、1660、1774
203		694、810、1252、1676、1716
204		700、1387、1487、1659、1763
205		694、798、1490、1668、1784
206		702、1244、1485、1662、1772
207		748、1144、1481、1666、1778
208		752、1144、1481、1674、1776
209		692、789、1487、1662、1778
210		692、787、1487、1655、1786

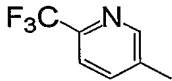
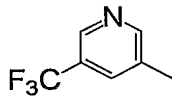
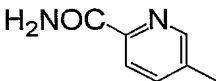
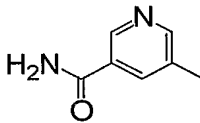
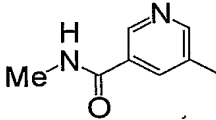
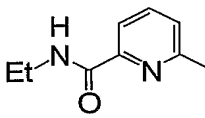
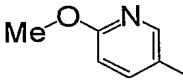
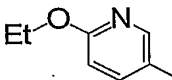
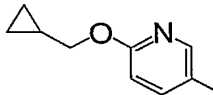
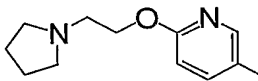
実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
211		694、1020、1383、1662、1774
212		702、1165、1485、1670、1780
213		692、1383、1485、1662、1778
214		692、1117、1485、1664、1778
215		694、1115、1481、1670、1774
216		694、1244、1485、1653、1780
217		700、1246、1485、1662、1782
218		702、1043、1240、1674、1774
219		692、786、1487、1660、1774
220		692、804、1489、1670、1772

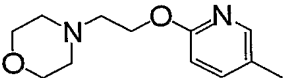
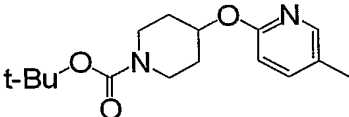
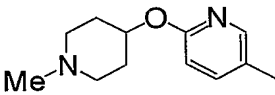
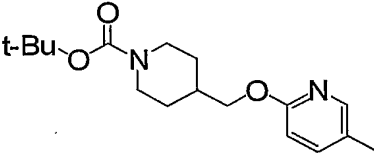
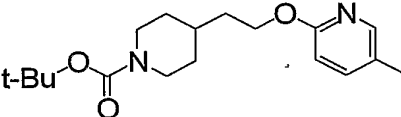
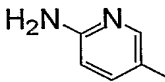
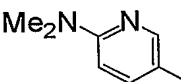
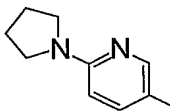
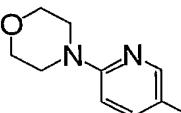
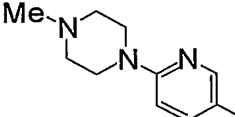
実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
221		696, 1242, 1483, 1672, 1774
222		692, 1234, 1489, 1672, 1774
223		746, 1242, 1483, 1670, 1774
224		694, 1018, 1483, 1670, 1774
225		692, 1236, 1489, 1672, 1774
226		700, 1126, 1600, 1651, 1784
227		696, 1115, 1483, 1670, 1774
228		698, 1167, 1242, 1670, 1776
229		694, 1020, 1485, 1664, 1778
230		694, 1242, 1489, 1660, 1774



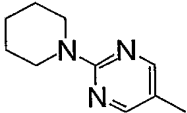
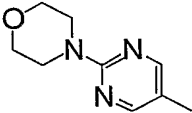



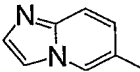
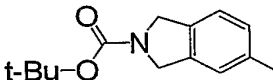
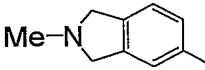
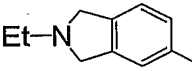
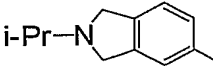
実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
231		694, 1383, 1489, 1659, 1784
232		696, 1244, 1385, 1659, 1784
233		696, 1485, 1599, 1670, 1772
234		694, 746, 1485, 1670, 1772
235		698, 810, 1475, 1670, 1774
236		696, 808, 1113, 1664, 1790
237		694, 1020, 1383, 1668, 1774
238		694, 748, 1246, 1670, 1776
239		872, 1120, 1389, 1651, 1778
240		793, 1252, 1458, 1668, 1778

実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
241		791、1246、1437、1659、1774
242		793、1250、1443、1668、1776
243		795、1254、1443、1670、1778
244		796、1254、1443、1668、1778
245		698、796、1462、1662、1782
246		779、1387、1456、1664、1774
247		696、1246、1441、1668、1774
248		789、1254、1444、1674、1755
249		696、829、1477、1659、1780
250		688、1022、1246、1657、1778

実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
251		704、822、1088、1653、1776
252		700、1020、1132、1655、1784
253		708、822、1655、1689、1786
254		696、1387、1662、1753、3203
255		704、1383、1498、1662、1788
256		700、1022、1497、1659、1780
257		692、1281、1485、1664、1774
258		694、1284、1479、1662、1759
259		692、1282、1483、1662、1778
260		746、1281、1481、1670、1774

実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
261		820、1290、1485、1655、1776
262		694、1022、1277、1672、1780
263		694、1041、1279、1479、1772
264		694、1018、1483、1670、1778
265		694、1165、1483、1670、1778
266		694、808、1487、1653、1765
267		696、804、1489、1603、1774
268		812、1493、1595、1672、1767
269		806、1117、1487、1670、1778
270		744、1235、1485、1670、1778

実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
271		706、1020、1639、1682、1786
272		694、806、1250、1670、1778
273		694、1014、1250、1670、1780
274		694、1115、1250、1668、1778
275		696、704、1389、1674、1786
276		694、1024、1479、1655、1778
277		692、1117、1606、1759、3244
278		696、1383、1408、169、1788
279		696、1020、1527、1601、1778
280		696、1246、1527、1597、1765

実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
281		698, 804, 1242, 1597, 1765
282		700, 1240, 1473, 1676, 1782
283		696, 1014, 1495, 1664, 1774
284		696, 793, 1383, 1659, 1782
285		696, 1014, 1381, 1662, 1774
286		690, 806, 1491, 1653, 1761
287		698, 1101, 1398, 1686, 1772
288		806, 1016, 1381, 1659, 1784
289		806, 1385, 1487, 1657, 1784
290		750, 1385, 1485, 1674, 1776

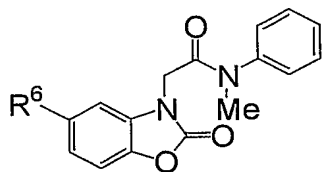
## 実施例 291

*N*-メチル-2-[2-オキソ-5-[5-トリフルオロメチル]ピリジン-2-イル]-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセト

## アミド

- 酢酸パラジウム (1.10 mg, 4.90  $\mu\text{mol}$ )、2-ジシクロヘキシルホ  
スフィノー-2- $\text{N}$ -( $N$ ,  $N$ -ジメチルアミノ)ビフェニル (3.86 mg, 9.8  
0  $\mu\text{mol}$ ) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液を 20–25°C にて 10 分  
5 攪拌後、参考例 36 で合成した化合物 (100 mg, 245  $\mu\text{mol}$ )、2-クロ  
ロ-5-トリフルオロメチルピリジン (53.4 mg, 294  $\mu\text{mol}$ )、フッ化  
セシウム (112 mg, 735  $\mu\text{mol}$ ) を加え、10 時間還流下攪拌した。反応  
後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、無  
水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧留去し、残渣にメタ  
10 ノールを加え、結晶を濾取し  $N$ -メチル-2-[2-オキソ-5-[5-トリフル  
オロメチル]ピリジン-2-イル]-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-  
イル]- $N$ -フェニルアセトアミド (38.3 mg, 37%) を得た。  
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 696, 1122, 1319, 1672, 1780

- 15 参考例 36 で合成した化合物から、実施例 291 と同様の方法で、実施例 292  
-294 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
292		694、1109、1309、1670、1776
293		694、1109、1311、1674、1778
294		704、814、1468、1653、1782

#### 実施例 295

5 [3-(3-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキシエチル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェノキシ]酢酸

参考例 36 で得られた化合物から実施例 178 と同様の方法で合成した tert-ブチル [3-(3-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキシエチル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェノキシ]アセテートに対し、参考例 4 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 696、1022、1365、1660、1763

#### 実施例 296

15 [4-(3-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキシエチル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェノキシ]酢酸



参考例 36 で得られた化合物から実施例 178 と同様の方法で合成した *tert*-ブチル [4-(3-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキシエチル}-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェノキシ]アセテートに対し、参考例 4 と同様の操作を行い合成した。

5 IR (cm<sup>-1</sup>) : 825、1086、1198、1489、1759

#### 実施例 297

2-[5-[3-(アミノエチル)フェニル]-2-オキシ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミド塩酸塩

10 参考例 36 で得た化合物から実施例 178 と同様の方法で合成した *tert*-ブチル [3-(3-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキシエトキシ}-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)ベンジル]カーバメートに対し、実施例 38 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 694、1387、1487、1643、1768

15

#### 実施例 298

*N*-メチル-2-[2-オキシ-5-(3-ピペラジン-1-イルフェニル)-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド二塩酸塩

20 参考例 36 で得た化合物から実施例 178 と同様の方法で合成した *tert*-ブチル 4-[3-(3-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキシエチル}-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレートに対し、実施例 38 と同様の操作を行い合成した。

25 IR (cm<sup>-1</sup>) : 690、1242、1493、1641、1784

## 実施例 299

*N*-メチル-2-[2-オキソ-5-[3-(2-ピペリジン-4-イルエトキシ)フェニル]-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド塩酸塩

5 実施例 228 で得た化合物から、実施例 38 と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 694、1022、1379、1662、1778

## 実施例 300

10 *N*-メチル-2-[2-オキソ-5-[6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル]-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド塩酸塩

実施例 262 で得た化合物から、実施例 38 と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 694、1126、1248、1653、1776

## 15 実施例 301

*N*-メチル-2-[2-オキソ-5-[6-(ピペリジン-4-イルメトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド塩酸塩

実施例 264 で得た化合物から、実施例 38 と同様の方法で合成した。

20 IR (cm<sup>-1</sup>) : 694、1244、1651、1763、3365

## 実施例 302

25 *N*-メチル-2-[2-オキソ-5-[6-(ピペリジン-4-イルエトキシ)ピリジン-3-イル]-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド塩酸塩

実施例 265 で得た化合物から、実施例 38 と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 617、1248、1645、1782、3358

実施例303

2-[5-(2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-5-イル)-2-オキソ  
5-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-メチル-*N*-フェニル  
アセトアミド塩酸塩

実施例287で得た化合物から、実施例38と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 818、1385、1489、1659、1782

10 実施例304

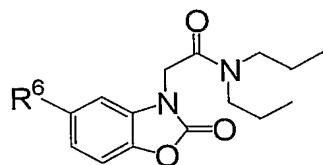
2-(5-ブロモ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル  
) -*N*, *N*-ジイソプロピルアセトアミド

参考例4で得た化合物から、実施例1と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 798、1020、1489、1650、1782

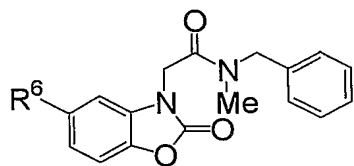
15

参考例35で合成した化合物から、実施例178、参考例4および実施例1と同様の方法で、実施例305-308の化合物を得た。



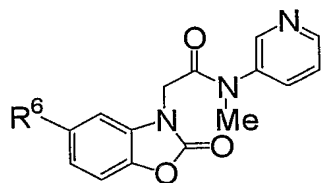
実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
305		702、775、1020、1643、1784
306		704、1020、1643、1733、1778
307		611、791、1252、1641、1770
308		683、696、1248、1647、1778

参考例 3.5 で合成した化合物から、実施例 178、参考例 4 および実施例 1 と同様の方法で、実施例 309 - 312 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
309		698, 798, 1651, 1726, 1782
310		696, 800, 1240, 1649, 1784
311		787, 1012, 1487, 1651, 1780
312		683, 804, 1489, 1649, 1784

参考例 3.5 で合成した化合物から、実施例 178、参考例 4 および実施例 1 と同様の方法で、実施例 313 - 315 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
313		717, 806, 1111, 1678, 1770
314		714, 1140, 1178, 1668, 1790
315		665, 804, 1491, 1674, 1770

### 実施例 3 1 6

5 *N*-[2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-*N*-メチル-2-[2-オキソ  
-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-ベンズオキサゾール-  
3(2*H*)-イル]アセトアミド

参考例 3 で得た化合物から、実施例 2 9、参考例 4 および実施例 1 と同様の方法  
で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 692, 808, 1491, 1662, 1774

10

### 実施例 3 1 7

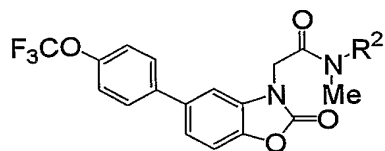
*N*-エチル-2-[2-オキソ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-  
1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-ピリジン-3-イルアセ  
トアミド

15 参考例 3 で得た化合物から、参考例 4、実施例 1 および実施例 2 9 と同様の方法

で合成した。

I R ( c m<sup>-1</sup> ) : 7 1 7、8 2 7、1 0 6 8、1 3 2 7、1 6 7 0

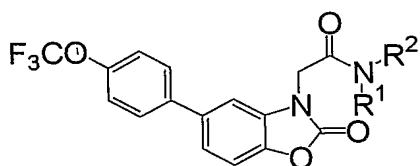
参考例 3 で合成した化合物から、実施例 2 9、参考例 4 および実施例 1 または実  
5 施例 4 と同様の方法で、実施例 3 1 8－3 2 8 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
318		804、1207、1248、1651、1770
319		692、1207、1489、1659、1774
320		692、1205、1250、1659、1774
321		692、1157、1250、1662、1778
322		692、1158、1250、1659、1776
323		806、1119、1207、1659、1778
324		692、804、1248、1662、1774
325		750、1205、1493、1659、1787
326		787、1151、1254、1668、1761
327		712、802、1207、1248、1666
328		804、1248、1460、1676、1770



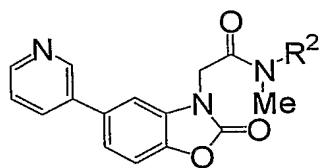
参考例 3 で合成した化合物から、実施例 29、参考例 4 および実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 329－330 の化合物を得た。



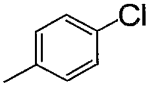
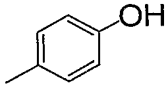
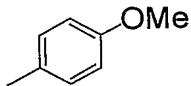
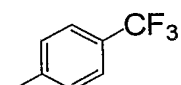
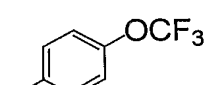
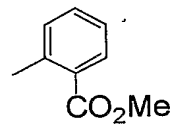
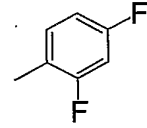
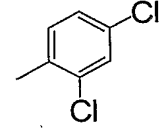
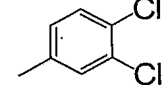
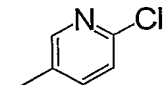
実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
329			804、1248、1489、1670、1778
330	Et		698、1140、1241、1670、1780

5

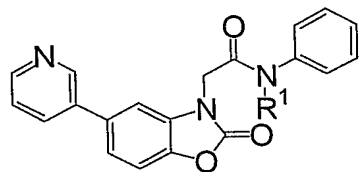
参考例 3 で合成した化合物から、実施例 29、参考例 4 および実施例 1 と同様の方法で、実施例 331－344 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
331		762、1022、1483、1670、1765
332		802、1248、1510、1660、1776
333		688、798、1479、1664、1776
334		702、795、1477、1666、1792

実施例番号	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
335		712, 804, 1481, 1660, 1776
336		692, 804, 1244, 1649, 1767
337		690, 1022, 1248, 1655, 1772
338		696, 1120, 1323, 1674, 1768
339		690, 806, 1153, 1655, 1759
340		700, 796, 1674, 1711, 1772
341		795, 1024, 1510, 1662, 1768
342		806, 1020, 1479, 1670, 1772
343		808, 1120, 1471, 1655, 1761
344		798, 1103, 1458, 1668, 1768

参考例 3 で合成した化合物から、実施例 29、参考例 4 および実施例 1 と同様の方法で、実施例 345 - 346 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>1</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
345	Et	692、710、1479、1653、1786
346	i-Pr	706、804、1296、1653、1772

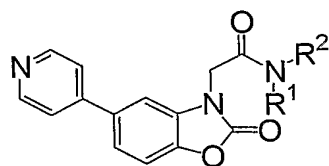
### 実施例 3 4 7

3- [2- (3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル) -2-オキシエチル  
5 ] -5-ピリジン-3-イル-1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3H) -オン

参考例 3 で得た化合物から、実施例 2 9、参考例 4 および実施例 1 と同様の方法  
で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 611、712、1022、1639、1774

10 参考例 3 で合成した化合物から、実施例 2 9、参考例 4 および実施例 1 と同様の  
方法で、実施例 3 4 8 - 3 5 6 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
348	Me		685、750、1605、1660、1768
349	Me		771、814、1481、1676、1788
350	Me		687、795、1589、1649、1790
351	Me		690、808、1485、1666、1774
352	Me		795、804、1248、1668、1780
353	Me		808、1068、1117、1331、1780
354	Me		692、1161、1483、1674、1782
355	Me		625、762、1271、1662、1776
356	Et		690、766、820、1664、1768

## 実施例 3 5 7

3- [2- (3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル) -2-オキソエチル  
 5 ] -5-ピリジン-4-イル-1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3H) -オン

参考例 3 で得た化合物から、実施例 29、参考例 4 および実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 688、754、1489、1637、1765

#### 5 実施例 358

3-[2-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1*H*)-イル)-2-オキソエチル]-5-ピリジン-4-イル-1,3-ベンズオキサゾール-2(3*H*)-オン

10 参考例 3 で得た化合物から、実施例 29、参考例 4 および実施例 1 と同様の方法で合成した。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 742、808、1595、1639、1780

#### 実施例 359

2-(5-アミノ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル  
15 )-*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミド

実施例 26 で得た化合物から、実施例 28 と同様の方法で合成した。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 629、1115、1483、1660、1763

#### 実施例 360

20 2-[5-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミド

実施例 359 で合成した化合物 (50.0 mg, 168  $\mu\text{mol}$ )、4-クロロフェニルほう酸 (52.6 mg, 336  $\mu\text{mol}$ )、酢酸銅 (II) (30.5 mg, 168  $\mu\text{mol}$ ) の塩化メチレン (1.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (46  
25 . 8  $\mu\text{L}$ , 336  $\mu\text{mol}$ ) を加え、15 時間 20-25°C にて攪拌した。反応後、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄

してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧留去し、2-[5-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]-N-メチル-N-フェニルアセトアミド(84.3mg, 100%)を得た。

5 IR (cm<sup>-1</sup>) : 695, 808, 1489, 1767, 3388

### 実施例361

N-メチル-2-[2-オキソ-5-{[(4-トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル]-N-フェニルアセトアミド

実施例359で得た化合物から、実施例360と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 692, 1151, 1497, 1662, 1759

### 実施例362

15 2-(5-ヒドロキシ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

1,4-ビス(ベンジルオキシ)-2-ニトロベンゼンを出発原料とし、実施例28、参考例2と同様の操作を行い、5-ヒドロキシ-1,3-ベンズオキサゾール-2(3H)-オンを合成した。

20 5-ヒドロキシ-1,3-ベンズオキサゾール-2(3H)-オン(302mg, 2.00mmol)のジメチルホルムアミド(3.0mL)溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロライド(317mg, 2.10mmol)、イミダゾール(163mg, 2.40mmol)を加え、20-25℃にて3.5時間攪拌した。反応後、0℃にて水中に注ぎ、酢酸エチル/トルエン(1/1)にて抽出した。  
25 この有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧留去し、粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー

(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、5- { [ *tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3*H*) -オン (386 mg, 73%) を得た。

5 5- { [ *tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -1, 3-ベンズオキサゾール-2 (3*H*) -オンに対し、実施例139と同様の操作を行い、2- [5- { [ *tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2*H*) -イル] -*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミドを合成した。

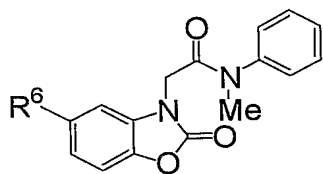
10 2- [5- { [ *tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2*H*) -イル] -*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミド (165 mg, 400  $\mu$ mol) のテトラヒドロヒラン (3.0 mL) 溶液に、20-25℃にて12*N*塩酸水溶液 (1.0 mL) を加え、1時間攪拌した。反応後、0℃にて水中に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒  
15 を減圧留去し、2- (5-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2*H*) -イル) -*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミド (116 mg, 97%) を合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 698, 835, 1676, 1743, 3305

20 実施例362で合成した化合物から、実施例360と同様の方法で、実施例363-365の化合物を得た。

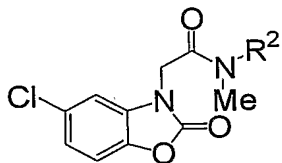


127



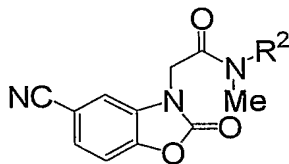
実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
363		700、808、1491、1668、1780
364		694、704、1223、1660、1778
365		698、810、1491、1676、1774

参考例 37 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 366 - 369 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
366		688、798、1381、1487、1655
367		690、1491、1655、1790、3385
368		787、916、1373、1664、1778
369		669、920、1018、1675、1787

参考例 38 で合成した化合物から、実施例 1 または実施例 4 と同様の方法で、実施例 370-372 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>2</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
370		710、1252、1493、1668、1776
371		690、1012、1491、1655、1797
372		742、785、1252、1660、1788

5

### 実施例 373

2-(5-ベンゾイル-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

4-ヒドロキシベンゾフェノンを出発原料とし、参考例 14、参考例 15、参考例 2 および実施例 139 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 688、1252、1495、1653、1788

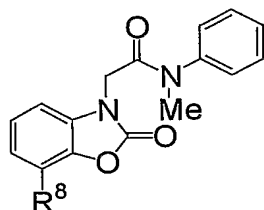
### 実施例 374

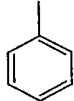
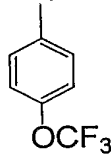
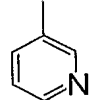
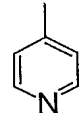
2-(7-ブロモ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

2-ブロモ-6-ニトロフェノールを出発原料とし、参考例 15、参考例 2 および実施例 139 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 698、766、1016、1670、1782

参考例 374 で合成した化合物から、実施例 29 と同様の方法で、実施例 375  
 - 378 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>8</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
375		696、748、1435、1664、1774
376		696、1158、1252、1668、1774
377		700、1007、1464、1664、1772
378		640、777、1597、1664、1765

5

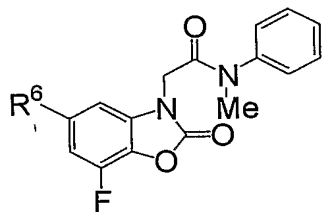
#### 実施例 379

2-(5-ブロモ-7-フルオロ-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3  
 (2H)-イル)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド

10 4-ブロモ-2-フルオロ-6-ニトロフェノールを出発原料とし、参考例 15  
 、参考例 2 および実施例 139 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 638、684、1497、1657、1784

参考例 379 で合成した化合物から、実施例 29 と同様の方法で、実施例 380  
 - 383 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
380		646、760、1495、1651、1786
381		694、1259、1497、1660、1782
382		700、806、1066、1662、1778
383		700、825、1331、1676、1786

#### 5 実施例 384

2- (7-フルオロ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) -N-メチル-N-フェニルアセトアミド

実施例 379 で得た化合物から、実施例 28 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 696、1059、1483、1660、1788

10

#### 実施例 385

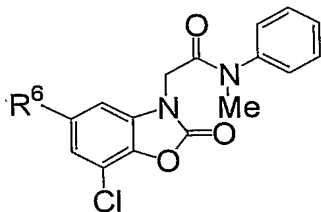
2- (5-ブロモ-7-クロロ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H) -イル) -N-メチル-N-フェニルアセトアミド

4-ブロモ-2-クロロフェノールを出発原料とし、参考例 14、参考例 15、

15 参考例 2 および実施例 139 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 633、702、1477、1659、1794

参考例 385 で合成した化合物から、実施例 29 と同様の方法で、実施例 386  
 - 388 の化合物を得た。



実施例番号	R <sup>6</sup>	IR(cm <sup>-1</sup> )
386		696、754、1009、1659、1792
387		705、831、1326、1675、1794
388		640、708、1477、1670、1776

5

#### 実施例 389

2 - (7 - アセチル - 5 - ブロモ - 2 - オキソ - 1, 3 - ベンズオキサゾール - 3  
 (2H) - イル) - N - メチル - N - フェニルアセトアミド

10 1 - (5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロフェニル) エタノンを出発原料  
 とし、参考例 15、参考例 2 および実施例 139 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 698、1369、1464、1651、1790

#### 実施例 390

15 2 - [7 - アセチル - 2 - オキソ - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル  
 ] - 1, 3 - ベンズオキサゾール - 3 (2H) - イル] - N - メチル - N - フェニ

## ルアセトアミド

参考例 389 で得た化合物から、実施例 29 と同様の方法で合成した。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 696、1201、1269、1666、1795

## 5 実施例 391

2- (7-アセチル-2-オキソ-5-ピリジン-4-イル-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル) -N-メチル-N-フェニルアセトアミド

参考例 389 で得た化合物から、実施例 29 と同様の方法で合成した。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 700、1387、1595、1662、1792

10

## 実施例 392

2- (7-アセチル-5-ブロモ-2-オキソ-1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル) -N-メチル-N-ピリジン-3-イルアセトアミド

1- (5-ブロモ-2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル) エタノンを出発原料

15 とし、参考例 15、参考例 2~4 および実施例 1 と同様の操作を行い合成した。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 629、839、1373、1682、1794

## 実施例 393

2- [7-アセチル-2-オキソ-5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル  
20 ] -1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2H)-イル] -N-メチル-N-ピリジン-3-イルアセトアミド

参考例 392 で得た化合物から、実施例 29 と同様の方法で合成した。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 629、1203、1385、1672、1797

## 25 実施例 394

2- (2-オキソ-5-ピリジン-3-イル-1, 3-ベンゾチアゾール-3 (2

*H*) -イル) -*N*, *N*-ジイソプロピルアセトアミド

参考例 8 で得た化合物から、実施例 1 および実施例 29 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 717、802、1184、1639、1686

5

#### 実施例 395

*N*-メチル-2-(2-オキソ-5-ピリジン-4-イル-1, 3-ベンゾチアゾール-3 (2*H*)-イル)-*N*-フェニルアセトアミド

参考例 8 で得た化合物から、実施例 1 および実施例 29 と同様の操作を行い合成した。

10

IR (cm<sup>-1</sup>) : 700、756、1493、1662、1695

#### 実施例 396

*N*-メチル-2-(2-オキソ-7-ピリジン-3-イル-1, 3-ベンゾチアゾール-3 (2*H*)-イル)-*N*-フェニルアセトアミド

15

参考例 9 で得た化合物から、実施例 1 および実施例 29 と同様の操作を行い合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 702、773、1322、1448、1664

#### 20 実施例 397

*N*-メチル-2-[2-オキソ-5-(ピリジン-3-イルアミノ)-1, 3-ベンゾチアゾール-3 (2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド

参考例 8 で得た化合物から、実施例 1 および実施例 47 と同様の操作を行い合成した。

25

IR (cm<sup>-1</sup>) : 698、1120、1321、1483、1662

## 実施例 398

*tert*-ブチル 5-ブロモ-3-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート

- 5 文献(J. Org. Chem., (1995), 60, 1565-1582)に記載の方法に従い合成した *tert*-ブチル 5-ブロモ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートに対し、実施例139と同様の操作を行い合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 698, 810, 1145, 1682, 1768

10

## 実施例 399

*tert*-ブチル 3-{2-[メチル(フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート

- 15 実施例398で得た化合物から、実施例29と同様の操作を行い合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 698, 760, 1321, 1672, 1747

## 実施例 400

- 20 *N*-メチル-2-(2-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンズイミダゾール-1-イル)-*N*-フェニルアセトアミド

実施例399で合成した化合物(1.15g, 2.52mmol)の酢酸(2.50mL)溶液に4*N*塩酸/1,4-ジオキサン溶液(2.50mL, 10.0mmol)を加え、20-25℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンを加え再び減圧溜去して*N*-メチル-2-(2-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンズイミダゾール-1-イル)-*N*-フェニルアセトアミド(943mg, 100%)を得た。



IR (cm<sup>-1</sup>) : 696、762、1483、1670、1697

#### 実施例 401

2- (3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) -N-メチル-N-フェニルアセトアミド

実施例 400 で合成した化合物 (143 mg, 0.400 mmol)、2-プロパノール (72.0 mg, 1.20 mmol)、トリフェニルホスフィン (157 mg, 0.600 mmol) のテトラヒドロフラン (2.5 mL) 溶液にジエチルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液, 261 mg, 0.600 mmol) を加え、20-25℃で7時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して2- (3-イソプロピル-2-オキソ-6-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) -N-メチル-N-フェニルアセトアミド (77.0 mg, 48%) を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 624、700、756、1660、1707

15

#### 実施例 402

2- (3-ブチル-2-オキソ-6-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) -N-メチル-N-フェニルアセトアミド

実施例 400 で合成した化合物 (143 mg, 0.400 mmol)、ブタノール (89.0 mg, 1.20 mmol)、トリフェニルホスフィン (157 mg, 0.600 mmol) のテトラヒドロフラン (2.5 mL) 溶液にジエチルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液, 261 mg, 0.600 mmol) を加え、20-25℃で7時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して2- (3-ブチル-2-オキソ-6-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) -N-メチル-N-フェニルアセトアミド (104 mg, 63%) を得た。

25

IR (cm<sup>-1</sup>) : 696、760、1495、1659、1716

#### 実施例403

2- (6-ブロモ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インドール-1-イル  
5) -*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミド

文献 (Synthesis, (1993), 51-53) に記載の方法に従い合成した6-ブロモ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-インドール-2-オンに対し、実施例139と同様の操作を行い合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 698、899、1369、1662、1726

10

#### 実施例404

*N*-メチル-2- [2-オキソ-5- (フェニルエチニル) -1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2*H*)-イル] -*N*-フェニルアセトアミド

アルゴン雰囲気下、ジクロロビスアセトニトリルパラジウム (II) (1.00 m  
15 g, 3.00 μmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノー2, 4, 6-トリ  
イソプロピル-1, 1-ビフェニル (3.90 mg, 8.30 μmol)、炭酸セ  
シウム (234 mg, 720 μmol) のアセトニトリル溶液 (1.0 mL) を  
調製し、実施例27で合成した化合物 (100 mg, 277 μmol) を加えた。  
反応混合物を20-25℃にて30分間攪拌後、フェニルアセチレン (40.0 μ  
20 L, 360 μmol) を滴下し、90℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、水で希  
釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾  
燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、*N*-メチル-2- [2-オ  
キソ-5- (フェニルエチニル) -1, 3-ベンズオキサゾール-3 (2*H*)-イ  
25 ル] -*N*-フェニルアセトアミド (73.0 mg, 69%) を得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 694、1016、1238、1670、1782

## 実施例 405

*N*-メチル-2-[2-オキソ-5-(ピリジン-3-イルエチニル)-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-フェニルアセトアミド

5 実施例 27 で得た化合物から、実施例 404 と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 690、746、1497、1670、1772

## 実施例 406

10 2-[5-(3-ヒドロキシプロピ-1-イン-1-イル)-2-オキソ-1,3-ベンズオキサゾール-3(2*H*)-イル]-*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミド

実施例 27 で得た化合物から、実施例 404 と同様の方法で合成した。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 700、1196、1495、1632、3196

15 試験例1：ベンゾジアゼピン $\omega_3$  受容体およびベンゾジアゼピン $\omega_1$ 、 $\omega_2$  受容体結合阻害実験

ベンゾジアゼピン $\omega_3$  受容体結合実験は、文献(Mol. Pharmacol., 34, 800-805, 1988)の方法に、ベンゾジアゼピン $\omega_1$ 、 $\omega_2$  受容体結合実験は、文献(Neuropharmacol., 34, 1169-1175, 1995)の方法に、それぞれ準拠して行った。

20 SD系雄性ラット(日本チャールス・リバー)を断頭した後、腎臓および大脳皮質を採取した。腎臓膜画分( $\omega_3$ )の調製は、組織湿重量の5倍量の氷冷50 mM トリス-塩酸緩衝液(pH 7.6)を添加しホモジナイズした。ホモジネートを20,000g、4℃にて10分間遠心した。得られた沈渣を再懸濁し、20,000g、4℃にて10分間遠心した。さらに同様の再懸濁・遠心操作をもう一度繰り返し、得られた沈渣を受容体結合実験の

25 際に1アッセイあたりのタンパク質含有量が0.1 mg となるように50 mM トリス-塩酸緩衝液(pH 7.6)を用いて希釈した。大脳皮質膜画分の調製( $\omega_1$  および  $\omega_2$ )

は、組織湿重量の15倍量の氷冷リン酸カリウム緩衝液(200 mM KCl, 20 mM KOH, 20 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , pH 7.4)を添加しホモジナイズした。ホモジネートを32,500g、4°Cにて15分間遠心した。得られた沈渣を再懸濁し、32,500g、4°Cにて15分間遠心した。さらに同様の再懸濁・遠心操作をもう一度繰り返し、得られた沈渣を受容体結合実験の際に1アッセイあたりのタンパク質含有量が0.1 mgとなるようにリン酸カリウム緩衝液を用いて希釈した。両膜標品は、-80°Cにて凍結保存した。

[ $^3\text{H}$ ]標識リガンドとしては、[ $^3\text{H}$ ]-PK-11195 ( $\omega_3$  の場合; パーキンエルマー社) または[ $^3\text{H}$ ]-Ro-15-1788 [flumazenil] ( $\omega_1$  および  $\omega_2$  の場合; パーキンエルマー社)を用いた。非標識リガンドとしては、PK-11195 ( $\omega_3$  の場合; シグマアルドリッチ社) またはフルマゼニル (flumazenil) ( $\omega_1$  および  $\omega_2$  の場合; シグマアルドリッチ社)を用いた。結合阻害実験において、全結合量を求める場合には、0.5% DMSO、最終濃度1 nMの[ $^3\text{H}$ ]標識リガンドおよび膜画分を混和し(全量1 mL)、4°C ( $\omega_3$  の場合) または25°C ( $\omega_1$  および  $\omega_2$  の場合) で1時間インキュベートした。非特異的結合量を求める場合には、0.5% DMSOの代わりに最終濃度10  $\mu\text{M}$ の非標識リガンドを加え、本発明化合物の結合親和性を検討する場合には、最終濃度100 nM ( $\omega_3$  の場合)、10  $\mu\text{M}$  ( $\omega_1$  および  $\omega_2$  の場合) の本発明化合物DMSO溶液を加えた。1時間後に、受容体に結合した標識リガンドを、セルハーベスターを用いて0.3%ポリエチレンイミン処理GF/Bフィルター上に吸引濾過し、氷冷50 mM トリシュー塩酸緩衝液 ( $\omega_3$  の場合) または氷冷リン酸カリウム緩衝液 ( $\omega_1$  および  $\omega_2$  の場合) で1回洗浄した。GF/Bフィルター上の放射活性を液体シンチレーションカウンター(パッカード社製Tri Carb 2700TR)で測定した。試験結果は、標識リガンドに対する結合阻害率(%)で表記した。

実施例で得られた化合物について、試験例1に示す試験を行った。ベンゾジアゼピン  $\omega_3$  受容体結合阻害実験結果について表1に示す。なお、表1に示したすべての化合物について、10  $\mu\text{M}$ の実施例化合物DMSO溶液を用いた時、ベンゾジアゼピン

$\omega_1$  および  $\omega_2$  受容体結合阻害率は 60%以下であった。

表 1

化合物 (実施例番号)	[ <sup>3</sup> H]-PK-11195 結合阻害率(%)
5	98
18	71
29	79
55	98
56	99
60	100
61	100
67	53
96	95
113	93
135	86
136	95
137	83
142	83
147	100
150	97
161	96
185	97
195	91
213	71
327	88
350	80
369	85
373	89
389	97
395	95
401	88

試験例2：イソニアジド誘発けいれんに対する作用（抗けいれん作用）

本発明化合物のイソニアジド誘発けいれんに対する拮抗作用は、文献(J. Pharmacol. Exp. Ther., 26, 649-656, 1993)の方法に準拠して行った。

イソニアジドはGABA生合成酵素を阻害し、GABA神経終末におけるGABA枯渇に基づき全身性けいれんを誘発する。したがって、GABA<sub>A</sub>受容体機能を直接的または間接的に亢進する薬物、例えばベンゾジアゼピン受容体作動薬、アロプレグナノロンなどのニューロステロイド、さらに、ニューロステロイド産生を促進するベンゾジアゼピンの $\omega_3$ 受容体作動薬は、この全身性けいれんに対して拮抗作用を示すことが知られている。

試験には、5週齢のddY系雄性マウス（日本エスエルシー）を1群5匹で用いた。0.5%メチルセルロースに懸濁した本発明化合物 30 mg/kgを腹腔内投与した20分後に、イソニアジド（住友製薬）300 mg/kgを皮下投与した。マウスをプラスチック製ケージに入れ、イソニアジド投与から全身性間代性けいれん・強直性けいれんが生じるまでの時間を記録した。各化合物投与群の平均けいれん発現時間を、溶媒投与群に対する百分率（%）として計算した。

実施例で得られた化合物について、試験例2に示す試験を行った。その結果を表2に示す。

表 2

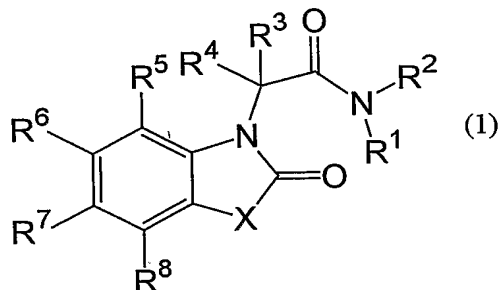
化合物 (実施例番号)	けいれん発現時間(%)
18	194
96	152

### 産業上の利用可能性

本発明化合物はベンゾジアゼピン $\omega_3$ 受容体に対して、選択的かつ高い結合親和性を有することが判明した。従って、本発明により新たなうつまたは不安の症状を含む中枢性疾患の治療または予防剤の提供が可能となった。

## 請求の範囲

## 1. 式(1) :



[式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、もしくは置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すか、または  $R^1$  および  $R^2$  は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表す。

$R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または  $-E-A$  で表される基 (式中、 $E$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO$



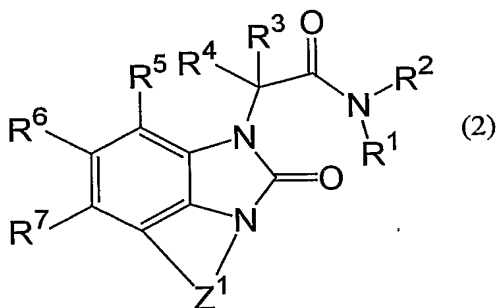
2 一、 $-NR^9-$ または $-CO-$ を表し、Aは、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基を表し、 $R^9$ は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。)を表す。

Xは、酸素原子、硫黄原子、 $NR^{10}$ 、または $CR^{11}R^{12}$ を表す。

5 (式中、 $R^{10}$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアルカノイル基、または置換されてもよいアルコキシカルボニル基を表す。

10  $R^{11}$ および $R^{12}$ は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子、シアノ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、または置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または $R^{11}$ と $R^{12}$ は、一緒になって、オキソまたは $=NOH$ を表す。)

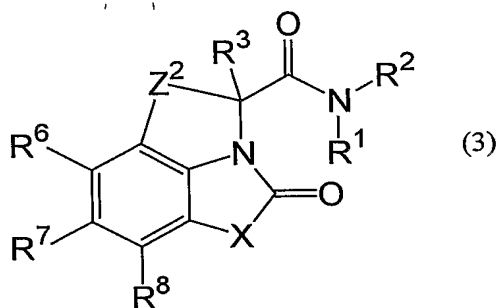
また、(i) Xが $NR^{10}$ のとき、 $R^8$ と $R^{10}$ が一緒になって、式(1)は式(2)：



20 (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ は前記と同義であり、 $Z^1$ は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1

つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{1\ 3}-$ （式中、 $R^{1\ 3}$ は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。）を表してもよい。

(ii)  $R^4$  と  $R^5$  が一緒になって、式 (1) は式 (3) :



（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、およびXは前記と同義であり、 $Z^2$ は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{1\ 3}-$ （式中、 $R^{1\ 3}$ は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。）を表してもよい。

ただし、

(1) Xが酸素原子または硫黄原子であり、次の(a)または(b)である時は、 $R^1$  および  $R^2$  は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すことはない。

(a)  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  が全て水素原子である。

(b)  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子であり、残りが水素原子である。

(2) Xが $CR^{1\ 1}R^{1\ 2}$ であり、 $R^{1\ 1}$  および  $R^{1\ 2}$  がそれぞれ独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基であり、次の(a)または(b)である時は、 $R^1$  および  $R^2$  は、水素原子もしくは置換されてもよいアルキル基、または $R^1$  および  $R^2$  は隣接する窒素原子と一緒に置換されてもよい飽

和ヘテロ環基を表すことはない。

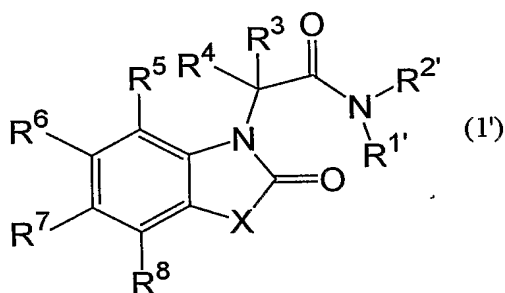
(a)  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  が全て水素原子である。

(b)  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基またはニトロであり、残りが水素原子である

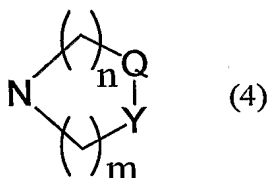
5 。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を含有する、抗不安または抗うつ剤。

## 2. 式 (1')



10 [式中、 $R^{1'}$  および  $R^{2'}$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、もしくは置換されてもよい飽和ヘテロ環基を表すか、または  $R^{1'}$  および  $R^{2'}$  は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式 (4) :



15

(式中、 $n$  は 0 または 1 を表し、 $m$  は 1、2 または 3 を表す。Y は単結合、酸素原子または硫黄原子を表す。Q はメチレン、エチレンまたは置換されてもよい  $o$ -フェニレン基を表す。) を表す。

$R^3$  および  $R^4$  は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基

20

、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または  $-E-A$  で表される基（式中、 $E$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^9-$  または  $-CO-$  を表し、 $A$  は、置換されてもよいアリール基、または、置換されてもよいヘテロアリール基を表し、 $R^9$  は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）を表す。

15  $X$  は、酸素原子、硫黄原子、 $NR^{10}$ 、または  $CR^{11}R^{12}$  を表す。

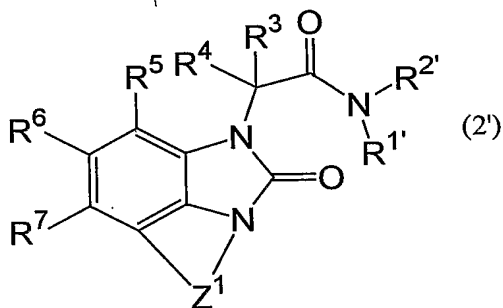
（式中、 $R^{10}$  は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアルカノイル基、または置換されてもよいアルコキシカルボニル基を表す。

20  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、ハロゲン原子、シアノ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、または置

25

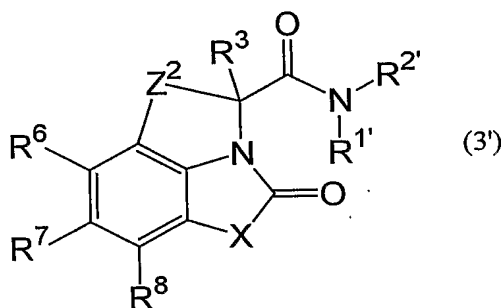
換されてもよいカルバモイル基を表すか、または $R^{11}$ と $R^{12}$ は、一緒になって、オキソまたは $=NOH$ を表す。)

また、(i)  $X$ が $NR^{10}$ のとき、 $R^8$ と $R^{10}$ が一緒になって、式(1')は式(2') :



(式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ は前記と同義であり、 $Z^1$ は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{13}-$ (式中、 $R^{13}$ は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。)に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。)を表してもよい。

(ii)  $R^4$ と $R^5$ が一緒になって、式(1')は式(3') :



(式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、および $X$ は前記と同義であり、 $Z^2$ は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち1つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{13}-$ (式中、 $R^{13}$ は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。)に置き換えることができる。また、該アルキレン基の隣り合った原子間で二重結合を形成してもよい。)を表してもよい。

ただし、前記(i)または(ii)ではない場合においては、

(1)  $R^{1'}$  および  $R^{2'}$  は同時に水素原子を表すことはない。

(2)  $R^{1'}$  または  $R^{2'}$  は飽和ヘテロ環基を表すことはない。

(3)  $R^{1'}$  および  $R^{2'}$  が一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式 (4) を表す時、Qは置換されてもよいo-フェニレン基を表す。

5 (4)  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、同時に水素原子を表すことはない。

(5)  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、または置換されてもよいアルキル基であるとき、残りは水素原子ではない。

10 (6) Xが硫黄原子を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、ニトロ、アルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基、アルコキシ基、または置換されてもよいアミノ基であるとき、残りは水素原子ではない。

(7) Xが酸素原子を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、アルコキシ基、または置換されてもよいアリールカルボニル基であり、残りが水素原子である時、 $R^{1'}$  または  $R^{2'}$  は水素原子ではない。

(8) Xが酸素原子を表し、 $R^7$  がニトロであり、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^8$  が水素原子である時、 $R^{1'}$  および  $R^{2'}$  は同時にアルキル基を表すことはない。

20 (9) Xが  $NR^{10}$  を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、ハロゲン原子、またはシアノであるとき、残りは水素原子ではない。

(10) Xが  $CR^{11}R^{12}$  を表す時、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表すか、または  $R^{11}$  と  $R^{12}$  は、一緒になって、オキソまたは  $=NOH$  を表し、 $R^{1'}$  または  $R^{2'}$  は水素原子ではない。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩

3. 請求項2における式(1')が、式(2')または式(3')で表す化合物ではない場合において、さらに、

5 (11)  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいピリミジルアミノ基または置換されてもよいチアゾリルであるとき、残りは水素原子ではない。

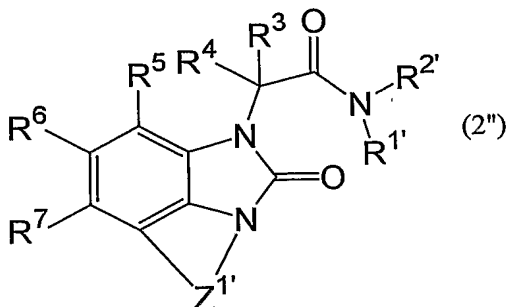
(12) Xが硫黄原子を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、または置換されてもよいアミノ基であるとき、残りは水素原子ではない。

(13) Xが酸素原子を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されてもよいアルコキシ基、または置換されてもよいアリアルカルボニル基であり、残りが水素原子である時、 $R^{1'}$  または  $R^{2'}$  は水素原子ではない。

(14) Xが  $NR^{10}$  を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち、1～2個がそれぞれ独立して、置換されてもよいヘテロアリアル基であり、残りが水素原子である時、 $R^{1'}$  または  $R^{2'}$  は水素原子ではない。

請求項2に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

4. Xが  $NR^{10}$  であり、 $R^8$  と  $R^{10}$  が一緒になって、式(2'')



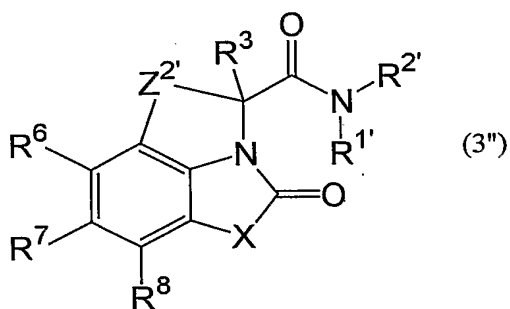
[式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は、請求項 2 における意義と同義である。 $Z^{1'}$  は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち 1 つは酸素原子、硫黄原子または  $-NR^{1'3}-$  (式中、 $R^{1'3}$  は、水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。) に置き換えることができる。]

で表される、請求項 2 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

5.  $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  のうち、少なくとも 1 つが  $-E-A$  (式中、 $E$  および  $A$  は、請求項 2 における意義と同義である。) で表される基である、請求項 4 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

6.  $Z^{1'}$  が置換されてもよいトリメチレンまたはテトラメチレン (該トリメチレンおよびテトラメチレンの炭素原子のうち 1 つは酸素原子で置き換えることができる。) である、請求項 4 または 5 に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

7.  $R^4$  と  $R^5$  が一緒になって、式 (3'')



[式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $X$  は、請求項 2 における意義と同義である。 $Z^{2'}$  は置換されてもよいアルキレン基を表し、該アルキレン基の炭素原子のうち 1 つは酸素原子に置き換えることができる。]

で表される、請求項 2 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

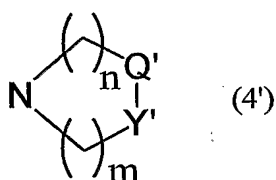
8.  $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち、少なくとも 1 つが  $-E-A$  (式中、 $E$  および



Aは、請求項2における意義と同義である。)で表される基である、請求項7記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

9.  $Z^{2'}$ が置換されてもよいエチレンである、請求項7または8に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

- 5 10.  $R^{1'}$ が、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表し、 $R^{2'}$ が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表すか、または $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式(4'):



(式中、 $n$ は0または1を表し、 $m$ は1、2または3を表す。 $Y'$ は単結合または酸素原子を表す。 $Q'$ は置換されてもよい $o$ -フェニレン基を表す。)を表し;

$R^3$  および  $R^4$  が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、または置換されてもよいアルキル基を表し;

- 15  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  のうち少なくとも1つは、 $-E-A$ で表される基(式中、 $E$ および $A$ は、請求項2における意義と同義である。)である、請求項2または3記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

- 20 11.  $X$ が、酸素原子または硫黄原子である、請求項10記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

12.  $X$ が $NR^{10}$ であり、 $R^{10}$ が水素原子または置換されてもよいアルキル基である、請求項10記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

13.  $X$ が $CR^{11}R^{12}$ であり、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  が、各々独立して、水素

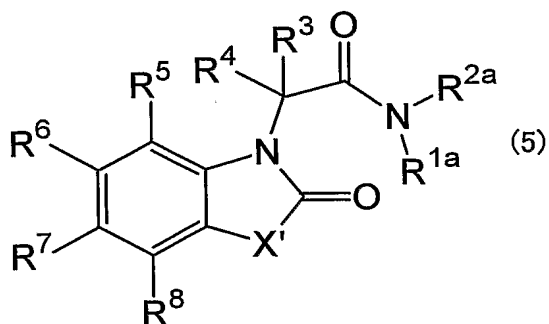
原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基である、請求項10記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

- 5 14.  $R^1$  および  $R^2$  が、水素原子、または置換されてもよいアルキル基を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、各々独立して、水酸基、ニトロ、シアノ、アルコキシ基、シクロアルキル基、置換されてもよいアミノ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、または置換されてもよいヘテロアリール基で置換されたアルキル基；置換されてもよいシクロアルキル基；置換されてもよいアルケニル基；置換されてもよいアルキニル基；水酸基；置換アミノ基；置換アルコキシ基；置換されてもよいアルカノイル基；置換されてもよいアルコキシカルボニル基；置換されてもよいアリールオキシカルボニル基；置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基；カルボキシ基；置換されてもよいカルバモイル基；アリール基で置換されたスルファモイル基；置換されてもよいウレイド基；置換されてもよいアルキルチオ基；置換されてもよいアルキルスルフィニル基；置換されてもよいアルキルスルホニル基；または  $-E-A'$  で表される基（式中、Eは、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^9-$ または $-CO-$ を表し、 $A'$ は、水酸基またはアミノ基で置換されたアルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アミノ基（該アミノ基は、
- 10 1つまたは2つのアルキル基、アルカノイル基、またはアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。）、カルバモイル基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基で置換されたフェニル基；置換されてもよいナフチル基；または置換されてもよいヘテロアリール基を表す。 $R^9$  は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）で表される、請求項2または
- 15 25 3に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

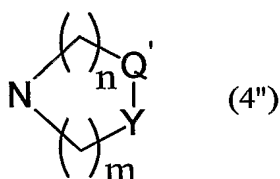
15.  $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ のうち、少なくともどちらか一方が アリール基（該アリール基は、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、またはアルカノイル基で置換されてもよい）であり、かつXが硫黄原子を表し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および $R^8$  は、各々独立して、置換アルキル基（置換基としては、水酸基、ニトロ、シアノ、アルコキシ基、シクロアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基から選ばれる）；置換されてもよいシクロアルキル基；置換されてもよいアルケニル基；置換されてもよいアルキニル基；ハロゲン原子；シアノ；ニトロ；水酸基；置換されてもよいアミノ基；置換アルコキシ基；置換されてもよいアルカノイル基；置換されてもよいアルコキシカルボニル基；置換されてもよいアリールオキシカルボニル基；置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基；カルボキシ基；置換されてもよいカルバモイル基；置換されてもよいスルファモイル基；置換されてもよいウレイド基；置換されてもよいアルキルチオ基；置換されてもよいアルキルスルフィニル基；置換されてもよいアルキルスルホニル基；または—E—Aで表される基（式中、Eは、単結合、酸素原子、硫黄原子、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—NR<sup>9</sup>—または—CO—を表し、Aは、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基を表す。R<sup>9</sup>は水素原子または置換されてもよいアルキル基を表す。）で表される、請求項2または3に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

16.  $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ のうち、少なくともどちらか一方が アリール基（該アリール基は、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、またはアルカノイル基で置換されてもよい）であり、Xが酸素原子、NR<sup>10</sup>、またはCR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>である、請求項2または3に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

17. 式(5)



[式中、 $R^{1a}$  は置換されてもよいアルキル基または置換されてもよいシクロアルキル基を表し、 $R^{2a}$  は置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表すか、または $R^{1a}$  および $R^{2a}$  は一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に、式(4'') :



(式中、 $n$ 、 $m$ 、および $Y$ は、請求項2における意義と同義である。 $Q'$  は置換されてもよい $o$ -フェニレン基を表す。) を表す。

$R^3$  および $R^4$  は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および $R^8$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または-E

—Aで表される基を表す。

(式中、Eは、単結合、酸素原子、硫黄原子、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—NR<sup>9</sup>—  
または—CO—を表し、Aは、置換されてもよいアリール基、または置換されても  
よいヘテロアリール基を表し、R<sup>9</sup>は水素原子または置換されてもよいアルキル基  
5 を表す。)

ただし、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、同時に水素原子を表すことはない。

X'は、酸素原子、硫黄原子、NR<sup>10</sup>、またはCR<sup>11a</sup> R<sup>12a</sup>を表す。

(式中、R<sup>10</sup>は、請求項2における意義と同義である。

R<sup>11a</sup>およびR<sup>12a</sup>は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換され  
10 てもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアル  
ケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表すか、またはR<sup>11a</sup>とR<sup>12a</sup>  
は、一緒になって、オキソまたは=NOHを表す。)

ただし、

(1) Xが硫黄原子またはNR<sup>10</sup>である時、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>のうち  
15 、1～2個がそれぞれ独立して、ハロゲン原子、アルキル基、トリハロメチル基、  
または置換されてもよいアルコキシ基であるとき、残りは水素原子ではない。

(2) Xが酸素原子である時、R<sup>7</sup>がハロゲン原子ではない。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩  
。

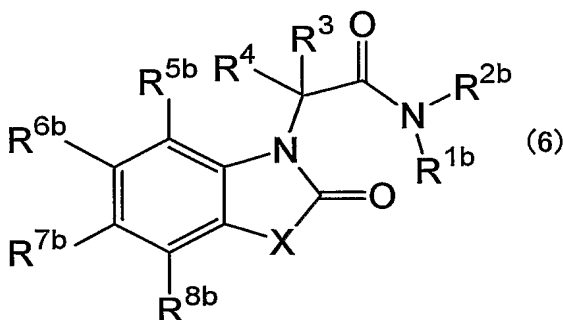
20 18. R<sup>1a</sup>は置換されてもよいアルキル基または置換されてもよいシクロアル  
キル基を表し、R<sup>2a</sup>は置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘ  
テロアリール基を表し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>のうち、少なくとも1つが—  
E—A (式中、EおよびAは、請求項2における意義と同義である。) で表される  
基である、請求項17に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの  
25 薬学上許容される塩。

19. Eが、単結合を表す、請求項18に記載の化合物もしくはそのプロドラッ

グ、またはそれらの薬学上許容される塩。

20.  $R^{1a}$  は置換されてもよいアルキル基を表し、 $R^{2a}$  は置換されてもよいアリール基、または置換されてもよいヘテロアリール基を表し、 $R^6$  および／又は  $R^8$  が、ハロゲン原子である、請求項17に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

21. 式(6)



[式中、 $R^{1b}$  および  $R^{2b}$  は、各々独立して、置換アルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表す。

- 10  $R^3$  および  $R^4$  は、請求項2における意義と同義である。

- $R^{5b}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$  および  $R^{8b}$  は、各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、カルボキシ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよいウレイド基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、または  $-E-A^b$  で表される基 (式中、Eは、請求項2における意義と同義であり、 $A^b$  は、置換フェニル基 (置換基としては、ハロゲン原子、水酸基もしくは置換されてもよいアミノ基で置換されたアルキル基、ハロゲン原子で置換されたアルコキ
- 15
- 20

シ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アミノ基（該アミノ基は、例えば、1つまたは2つのアルキル基、アルカノイル基、またはアルコキシカルボニル基などで置換されていてもよい。）、カルバモイル基、アリール基、アリールオキシ基、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基から選ばれる）；置換されてもよいナフチル基；あるいは置換されてもよいヘテロアリール基を表す。）であり、 $R^{5b}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$  および  $R^{8b}$  のうち、少なくとも1つが  $-E-A^b$  で表される基を表す。

Xは、酸素原子、硫黄原子、 $NR^{10}$ 、または  $CR^{11b}R^{12b}$  を表す。

（式中、 $R^{10}$  は、請求項2における意義と同義である。

10  $R^{11b}$  および  $R^{12b}$  は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、または置換されてもよいアルキニル基を表すか、または  $R^{11b}$  と  $R^{12b}$  は、一緒になって、オキソまたは  $=NOH$  を表す。）]

15 で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

22. 請求項2～21のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

23. 請求項2～21のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する、抗不安または抗うつ剤。

20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003095

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D209/34, 235/26, 263/58, 277/68, 401/02, 403/02, 405/02, 413/02, 417/02, 471/06, 487/06, 498/06, A61K31/40, 31/4184, 31/423, 31/428, 31/4745, 31/536, 31/551, A61P25/22, 25/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D209/34, 235/26, 263/58, 277/68, 401/02-14, 403/02-14, 405/02-14, 413/02-14, 417/02-14, 471/06, 487/06, 498/06, A61K31/40-554

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 03/077847 A2 (MERCK & CO., INC.), 25 September, 2003 (25.09.03), (5) in Claim 7, Claim 17; page 199, Example No. 5 & US 2004-58820 A1	1 2-23
P,X	WO 2004/087658 A1 (UCB, S.A.), 14 October, 2004 (14.10.04)	1-23
A	JP 9-510706 A (Pfizer Inc.), 28 October, 1997 (28.10.97), & WO 96/04250 A1 & EP 775118 A1 & US 5889010 A	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
22 April, 2005 (22.04.05)

Date of mailing of the international search report  
17 May, 2005 (17.05.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D209/34、235/26、263/58、277/68、401/02、403/02、405/02、413/02、417/02、471/06、487/06、498/06、A61K31/40、31/4184、31/423、31/428、31/4745、31/536、31/551、A61P25/22、25/24

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D209/34、235/26、263/58、277/68、401/02-14、403/02-14、405/02-14、413/02-14、417/02-14、471/06、487/06、498/06、A61K31/40-554

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 03/077847 A2 (MERCK & CO., INC) 2003.09.25,	1
Y	請求項7の(5)、請求項17、199頁 Ex.No.5 & US 2004-58820 A1	2-23
P, X	WO 2004/087658 A1 (UCB, S.A.) 2004.10.14	1-23
A	JP 9-510706 A (ファイザー・インコーポレーテッド) 1997.10.28 & WO 96/04250 A1 & EP 775118 A1 & US 5889010 A	1-23

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.04.2005

国際調査報告の発送日

17.05.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

8829